

Recomendaciones de la ICM-VTE: generalidades

Los delegados de generalidades de ICM-VTE*

Pregunta 1: ¿Se identifican ciertos pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que otros?

Respuesta/recomendación: se ha identificado que ciertas poblaciones de pacientes tienen un mayor riesgo de TEV.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,63%; en desacuerdo: 2,93%; abstención: 2,43% (consenso fuerte).

Justificación: se han publicado múltiples estudios para identificar mejor poblaciones de pacientes con un riesgo elevado de TEV. La literatura actual establece que aquellos con hipoalbuminemia, enfermedad inflamatoria, índice de masa corporal (IMC) que no es óptimo, adenocarcinoma activo y neoplasias malignas hematológicas, discrasias sanguíneas, insuficiencia renal crónica (IRC) y/o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de TEV. Además, el origen étnico ha sido investigado por tener asociación con el TEV.

Varios estudios han investigado la asociación de la hipoalbuminemia y el TEV. Un estudio de 2019 de 188 pacientes con cáncer gástrico avanzado informó una media sérica significativamente más baja de concentración de albúmina en individuos que experimentaron TEV en comparación con los controles como una variable independiente en un análisis multivariante (3,38 frente a 3,65 mg/dL, respectivamente)⁽¹⁾. Un análisis multivariante indicó que la hipoalbuminemia se correlacionó significativamente con TEV, lo que proporcionó más evidencia de la asociación. Un estudio separado se centró en identificar los factores de riesgo de TEV en los pacientes con artroplastia total de hombro (ATH), encontrando que aquellos con TEV tenían más probabilidades de tener un nivel de al-

búmina preoperatorio más bajo que 3,5 g/dL⁽²⁾. Por último, un estudio basado en China con el objetivo de identificar la incidencia y los factores de riesgo apropiados para TEV en pacientes con cánceres pulmonares encontró que los pacientes con hipoalbuminemia (albúmina < 3,5 g/dL) como factor de riesgo independiente parecen tener significativamente más eventos de TEV⁽³⁾.

La literatura actual sugiere que la inflamación es un factor de riesgo para TEV. La activación de plaquetas y leucocitos puede desencadenar el sistema de la coagulación a través de la inducción del factor tisular⁽⁴⁾. Un artículo del *European Heart Journal* de 2018 muestra que los pacientes con artritis reumatoide (ARM) y psoriasis leve tienen riesgos significativamente elevados de TEV después del ajuste tradicional de los factores de riesgo⁽⁵⁾. Mientras tanto, en los pacientes con psoriasis severa y artritis psoriásica, se descubrió que un medicamento antirreumático tenía un efecto de riesgo elevado, pero no estadísticamente significativo, de TEV. Un proyecto de investigación realizado en Suecia indicó un aumento del riesgo de TEV con el aumento de la actividad de la enfermedad en AR⁽⁶⁾. Aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, también tienen un mayor riesgo de TEV^(7,8). La investigación publicada por la Canadian Association of Gastroenterology estima que este riesgo en la EII es 3 veces mayor⁽⁹⁾.

Por último, los pacientes con fibrosis quística pueden tener un aumento del riesgo de TEV por trombofilia secundaria a la inflamación, el uso de catéteres venosos centrales y la disminución de proteínas anticoagulantes⁽¹⁰⁾.

Tener un IMC óptimo es una forma de mitigar el riesgo de experimentar TEV. Un estudio de 2020 realizado por Pahlkotter *et al.* mostró que los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/

* Se incluye una lista de los delegados de generalidades de ICM-VTE en el apéndice al final del capítulo.

Divulgación: los formularios de **divulgación de posibles conflictos de intereses** se proporcionan *online* en el siguiente enlace al documento original en inglés: <http://links.lww.com/JBJS/G902>

m²) sometidos a procedimientos quirúrgicos de emergencia tenían 1,7 veces más probabilidades de cursar con diagnóstico de embolia pulmonar (EP) en comparación con pacientes con IMC normal. El aumento del IMC también se asoció con el diagnóstico de EP y trombosis venosa profunda (TVP). Además de esto, pacientes con IMC < 18,5 kg/m² o > 40 kg/m² tenían 1,4 veces más probabilidades de experimentar un TEV en comparación con pacientes con IMC normal⁽¹¹⁾.

Se ha demostrado que todas las formas de cáncer, más comúnmente el adenocarcinoma activo, aumentan la tasa de TEV al aumentar los niveles de leucocitos, plaquetas y microvesículas de factor tisular positivo (FT+). La literatura actual sugiere que los tipos de cáncer pueden ser ampliamente divididos en 3 grupos según el riesgo de TEV. Los tipos de cáncer de alto riesgo incluyen páncreas, ovario, cerebro, estómago, ginecológicos y hematológicos. Cánceres de riesgo intermedio de TEV incluyen colon y pulmón, mientras que la categoría de TEV de bajo riesgo consiste en cáncer de mama y próstata⁽¹²⁾. Las neoplasias malignas hematológicas también se asocian con un mayor riesgo de TEV^(13,15). Este subgrupo representa una entidad única que se somete a terapia que puede ser trombogénica⁽¹³⁾. El riesgo global de TEV en pacientes con leucemia depende del uso del tratamiento con L-asparaginasa, la edad avanzada, comorbilidades y catéteres venosos centrales⁽¹³⁾. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda se encuentran en una situación de particular alto riesgo de TEV, pero también tienen un mayor riesgo de sangrado⁽¹³⁾. Los pacientes con linfomas agresivos tienen una alta incidencia de TEV, aproximadamente el 10%⁽¹³⁾. Los pacientes con mieloma múltiple en el nivel más alto de riesgo de TEV son aquellos que reciben agentes inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida⁽¹³⁾. El trasplante de célula madre alogénica conlleva un riesgo de trombosis, particularmente en pacientes que desarrollan la enfermedad de injerto contra huésped⁽¹³⁾.

Ciertas poblaciones con discrasias sanguíneas han sido identificadas con mayor riesgo de TEV. Se observó que la anemia de células falciformes está asociada con TEV y es más común en África y en poblaciones afroamericanas⁽¹⁶⁾. Kujovich demostró que la trombofilia de Leiden (factor V) se caracteriza por una respuesta anticoagulante deficiente a la proteína C activada (PCA) y un aumento del riesgo de TEV. La evidencia sugiere que la heterocigocidad para la variante de Leiden tiene como máximo un efecto modesto sobre el riesgo de recurrencia de trombosis después del tratamiento inicial de un primer TEV. Un curso corto de anticoagulación pro-

filáctica cuando existen factores de riesgo circuncintanciales puede prevenir la trombosis inicial en heterocigotos de la variante de Leiden⁽¹⁷⁾. En un estudio de cohorte prospectivo, Tormene *et al.* describieron cómo defectos en la antitrombina, la proteína C y la proteína S son factores de riesgo hereditarios bien reconocidos para TEV en adultos. El cribado de trombofilia en niños pertenecientes a familias con estos defectos parece justificado para identificar a quienes pueden beneficiarse de la tromboprofilaxis durante los periodos de riesgo para trombosis⁽¹⁸⁾.

La IRC se asocia con un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de TEV y una tasa de mortalidad por TEV más alta que la de la población⁽¹⁹⁾. El aumento del riesgo de TEV se clasifica por una disminución en tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria. La TFGe también está inversamente correlacionada con el factor VIII, un cofactor esencial en la cascada de la coagulación. La TFGe más baja que se observa en los pacientes con IRC eleva efectivamente los niveles de factor VIII y aumenta la coagulabilidad de la sangre para aumentar el riesgo de TEV.

Los pacientes con VIH son inherentemente hipercoagulables. Las proteínas virales del VIH atacan eficazmente la función del endotelio a través de vías que reducen la síntesis de óxido nítrico y aumentan la proteína-1 quimioatrayente de monocitos y la adhesión. Esta condición resulta en el aumento de la activación/adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio⁽²⁰⁾. Clínicamente, en un reciente estudio multicéntrico de 110 pacientes seropositivos y 240 seronegativos mostraron un aumento en las tasas de TEV sintomática en la cohorte de VIH positivo después de artroplastia total de rodilla o cadera. Una regresión logística multivariable con ajuste por sexo, tabaquismo, antecedentes de TEV y reemplazo articular identificó al VIH como predictor independiente de TEV⁽²¹⁾. Con respecto a la carga viral, un grupo de autores concluyó que una mayor carga viral y un recuento de células CD41 más bajo se asociaron con un mayor riesgo de trombosis⁽²²⁾; por el contrario, otros no han encontrado correlaciones⁽²³⁾.

Se ha estudiado la etnicidad, pero ha arrojado resultados en gran medida variables. Varios estudios proponen que los afroamericanos tienen mayor incidencia de TEV que los hispanos y los asiáticos-pacíficos isleños^(2,24). Por el contrario, un estudio realizado dentro de un sistema de salud integrado no encontró diferencias significativas en TEV postoperatorio entre blancos, afroamericanos y poblaciones hispanas. Sin embargo, el modelo de aseguramiento universal del estudio no refleja el modelo actual del sistema en los Estados Unidos^(25,26). En comunidades

donde el acceso a la salud no es tan robusto, no está claro si estos resultados son aplicables.

En conclusión, se puede identificar que ciertos pacientes se encuentran en un mayor riesgo de TEV. La literatura actual revela una asociación entre TEV con las siguientes comorbilidades: hipoalbuminemia, enfermedad inflamatoria, IMC no óptimo, adenocarcinoma activo y neoplasias hematológicas malignas, discrasias sanguíneas, IRC y/o presencia de VIH. Además de esto, la etnia ha sido investigada sin una asociación clara con el riesgo de TEV. En el caso de todos los elevadores de riesgo propuestos, es necesaria una investigación adicional para desarrollar terapias apropiadas de mitigación de riesgos para el proceso patológico específico.

*Jeremiah Taylor, William Jiranek,
Jerzy Bialecki, Ronald Navarro*

Referencias

1. Takayoshi K, Kusaba H, Aikawa T, Koreishi S, Sagara K, Nakano M, Ket al. Hypoalbuminemia for the prediction of venous thromboembolism and treatment of direct oral anticoagulants in metastatic gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2019 Sep;22(5):988-98.
2. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES Open Access*. 2019 Sep 11;3(3):183-8.
3. Liu Y, Gu Y, Yi F, Cao B. [Retrospective Analysis of Risk Factors for Venous Thromboembolism in 283 Patients with Lung Cancer during Systemic Therapy]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2019 Jul 20;22(7):419-26. Chinese.
4. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23;6:142.
5. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018 Oct 14;39(39):3608-14.
6. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):169-75.
7. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 28;26(12):1231-41.
8. Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, McCurdy JD. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:26-32.
9. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835-48.e6.
10. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Feb;47(2):105-12.
11. Pahlkottor MK, Mohidul S, Moen MR, Digney BW, Holmes S, Muertos K, et al. BMI and VTE Risk in Emergency General Surgery, Does Size Matter?: An ACS-NSQIP Database Analysis. *Am Surg*. 2020 Dec;86(12):1660-5.
12. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1499-506.
13. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019 Jan;33:24-32.

14. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):360-6.
15. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):702-10.
16. Lizaralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 25;21(15):E5279.
17. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011 Jan;13(1):1-16.
18. Tormene D, Campello E, Simon C, Turatti G, Marobin M, Radu CM, et al. Incidence of VTE in asymptomatic children with deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S: a prospective cohort study. *Blood Adv*. 2020 Nov 10;4(21):5442-8.
19. Cheung KL, Bouchard BA, Cushman M. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease. *Thromb Res*. 2018 Oct;170:10-9.
20. Agrati C, Mazzotta V, Pinnetti C, Biava G, Bibas M. Venous thromboembolism in people living with HIV infection (PWH). *Transl Res*. 2021 Jan;227:89-99.
21. Olson JJ, Schwab PE, Jackson J, Lange JK, Bedair HS, Abdeen A. HIV-Positive Patients Are at Increased Risk of Venous Thromboembolism After Total Joint Replacement. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021 Jun 1;29(11):479-85.
22. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDs*. 2008 Oct;22(10):771-8.
23. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2001 Jun;15(6):311-20.
24. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I4-8.
25. Hinman AD, Chan PH, Prentice HA, Paxton EW, Okike KM, Navarro RA. The Association of Race/Ethnicity and Total Knee Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6):1474-9.
26. Okike K, Chan PH, Prentice HA, Navarro RA, Hinman AD, Paxton EW. Association of Race and Ethnicity with Total Hip Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jul 3;101(13):1160-7.

Pregunta 2: ¿Existen factores genéticos predisponentes para el tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: hay 5 trombofilias clásicas que tienen una predisposición genética al TEV. Una gran proporción de los factores de riesgo heredados de TEV siguen sin descubrirse y se siguen identificando muchos *loci* nuevos asociados con el riesgo de TEV.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,60%; en desacuerdo: 0,47%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: el TEV, que comprende trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), es un problema multifactorial con muchos factores de riesgo heredados y adquiridos conocidos. Se ha estimado que los antecedentes familiares de TEV tienen una *odds ratio* (OR) de 2,2-2,7^(27,28). Durante los últimos 60 años, se han identificado muchas variaciones genéticas que afectan el riesgo de TEV a través de estudios basados en familias. Informes iniciales de agregación

familiar de TEV se describieron por primera vez en la década de 1990. Han sido descritas 5 trombofilias, incluyendo: deficiencia hereditaria de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, factor V Leiden y mutación de protrombina. Estas trombofilias clásicas han sido asociadas con un mayor riesgo de TEV y agregación familiar de TEV^(29,30). Otros loci como sangre no O (ABO), fibrinógeno gamma (FGC) y la hiperhomocisteinemia (MTHFR) se han asociado con un mayor riesgo de TEV. Se siguen descubriendo muchos más loci asociados con un mayor riesgo de TEV a través de la asociación del genoma completo⁽³¹⁻³⁵⁾. La proteína C, la proteína S y la antitrombina son inhibidores naturales de la coagulación y las deficiencias provocan una hipercoagulabilidad. Las mutaciones generalmente se deben a pérdida de función en los genes *PROC*, *PROS1* y *SERPINC1* que codifican las proteínas C y S, y la antitrombina, respectivamente. La proteína C y la proteína S son glicoproteínas dependientes de la vitamina K que inhiben el factor VIIIa y el factor Va, y son cofactores en la activación del factor X y la protrombina, respectivamente⁽³⁶⁾. La deficiencia de proteína C y la de proteína S son rasgos autosómicos dominantes, están presentes en menos del 1% de la población general y en el 2-3% de los pacientes con TEV⁽³⁰⁾.

Se ha informado que los pacientes con deficiencia de proteína C confirmada por análisis de ADN tienen un riesgo relativo de 6,5 para TEV, en comparación con sujetos de control⁽³⁷⁾. En un estudio familiar, los parientes de primer grado con deficiencia de proteína S tenían un riesgo 5 veces mayor de trombosis en comparación con sujetos con el gen *PROS1* normal⁽³⁸⁾. En un estudio de casos y controles que comparó pacientes con TEV por primera vez con controles, pacientes con niveles de S en el percentil 2,5 y < 0,10 percentil tenían una OR de 2,31 –intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,06-5,05– y 5,44 (IC 95%: 0,61-48,78), respectivamente⁽³⁹⁾.

La antitrombina es un inhibidor de la serina proteasa y funciona para inhibir la trombina y el factor X activado (FXa), lo que resulta en una disminución de la generación y la vida media de la trombina. El gen *SERPINC1* está ubicado en el cromosoma 1q 23-25 y las mutaciones más comunes son mutaciones con cambio de sentido y sin sentido. De las 5 trombofilias clásicas, la deficiencia de antitrombina es la menos frecuente, presente en menos del 0,2% de la población general y en el 1% de los pacientes con TEV⁽³⁰⁾. En un metaanálisis que evalúa el TEV en individuos con deficiencia de antitrombina en comparación con los controles encontraron una OR de 14,0 (IC 95%: 5,5-29,0) para el primer TEV y riesgo anual de TEV en sujetos con deficiencia de antitrombina del 2,3% (IC 95%: 0,2-6,5%)⁽⁴⁰⁾. Si bien la deficiencia de antitrombina es

la menos común de las trombofilias clásicas, esta deficiencia da como resultado un alto riesgo relativo de un primer TEV y de reaparición.

El factor V y la protrombina son factores de coagulación y las mutaciones de ganancia de función dan como resultado un estado de hipercoagulabilidad. El factor V Leiden se debe a la resistencia a la proteína C activada (PCA) en el factor V. Cuando se inactiva la proteína C, esta se une a la trombina, se forma PCA e inactiva el factor Va y el VIIIa, escindiendo sitios específicos. La mutación más común, rs6025, se debe a una mutación de un solo punto que reemplaza la arginina con glutamina en el sitio de escisión de PCA^(31,41).

La mutación de Leiden es la trombofilia más común y se ha estimado que está asociada con hasta un 20% de los pacientes con primeros eventos de TEV⁽³⁷⁾. El estudio *Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA)* evaluó pacientes con un primer evento de TEV. Se encontraron mutaciones heterocigotas en el 14,8% de los pacientes y el 5,2% de los controles, y mutaciones homocigóticas en el 0,7 y el 0,2%, respectivamente. Los sujetos con mutación del factor V Leiden tenían una OR de 3,3 en comparación con los sujetos de control (IC 95%: 2,6-4,1)⁽⁴²⁾.

La protrombina es un precursor de la trombina, que Xa escinde proteolíticamente para formar trombina. La mutación más común del gen *F2* es G20210A, una mutación puntual que sustituye la adenosina por guanosina y da como resultado una ganancia de mutación funcional⁽⁴³⁾. Los pacientes que son heterocigotos para la protrombina G20210A tienen niveles más altos de protrombina en plasma; sin embargo, el mecanismo exacto del aumento del riesgo de TEV no está bien definido. En un estudio de casos y controles, el alelo A20210 de la protrombina se encontró en el 8,01% de los pacientes con TEV en comparación con el 2,29% en sujetos de control ($p < 0,001$) y se asoció con un aumento del riesgo de TEV (OR: 3,88; IC 95%: 2,23-6,74)⁽⁴⁴⁾. Otra serie de casos-controles ha reportado OR similares, de 2,8-3,8^(43,45).

Una gran proporción de la heredabilidad del TEV sigue sin descubrirse. Hay un esfuerzo continuo para identificar loci asociados con el TEV a través de estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies* –GWAS–), que comparan el ADN de grandes cohortes de pacientes con TEV con sujetos de control. En 3 GWAS recientes, se han descubierto 14, 22 y 20 genes de susceptibilidad para TEV, respectivamente^(33,35).

Los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* –SNP–) previamente identificados y novedosos identificados en estos 3 estudios se pueden encontrar en la **Tabla I**.

Recomendaciones de la ICM-VTE: generalidades

Tabla I. Genome-wide significant VTE <i>loci</i> from 3 GWAS ^(34,35,46)						
Gene/Locus	rs ID*	Chromosome	Position**	A1	A2	Consequence
<i>F5</i>	rs6025	1	169519049	T	C	Arg534Gln
<i>C4BPA</i>	rs2842700	1	207282149	A	C	Intron
<i>F5</i>	rs4524	1	169511755	C	T	Lys858Arg
<i>KIF26B</i>	rs1756912	1	245588095	A	G	Intronic
<i>RGS1</i>	rs55897462	1	182512200	G	T	Intronic
<i>CSRP1</i>	rs13084580	2	127962493	T	C	5'UTR
<i>PROS1</i>	rs6795524	2	68619981	G	A	Intron
<i>POLE4</i>	rs74965230	2	75182831	C	T	Intergenic
<i>RP11-122C5.1</i>	rs16867574	3	39188182	C	T	Downstream
<i>STXBPS</i>	rs7739314	3	93650604	C	A	Downstream
<i>FGG</i>	rs2066865	4	155525276	A	G	Downstream
<i>F11</i>	rs4253417	4	187199005	C	T	Intron
<i>FGG</i>	rs2066864	4	155525695	A	G	Intron
<i>F11</i>	rs2289252	4	187207381	T	C	Intron
<i>F11</i>	rs2036914	4	187192481	T	C	Intron
<i>F11</i>	rs4253421	4	187204937	A	G	Intron
<i>HLA-C</i>	rs2074492	5	38708554	T	C	Upstream
<i>OSMR-AS1</i>	rs4869589	5	38707871	T	G	Intron
<i>SCARA5</i>	rs10087301	6	147709180	A	G	Intron
<i>GRK5</i>	rs10886430	6	31239869	G	A	Intron
<i>STXBPS</i>	rs9373523	6	147701133	T	G	Intron
<i>ZFPM2</i>	rs4734879	8	106583124	A	G	Intron
<i>MYRF</i>	rs174536	8	27820792	A	C	Intron
<i>ZFPM2</i>	rs4541868	8	106590705	A	C	Intron
<i>ASH2L</i>	rs149680046	8	37968307	T	C	Missense
<i>ABO</i>	rs9411377	9	rs9411377	A	C	Intron
<i>ABO</i>	rs8176749	9	136131188	T	C	Synonymous
<i>ABO</i>	rs687289	9	136137106	A	G	Intron
<i>ABO</i>	rs2519093	8	136141870	T	C	Intron
<i>ABO</i>	rs579459	9	136154168	C	T	Intron
<i>TSPAN15</i>	rs78707713	10	71245276	T	C	Intron
<i>SBNO1</i>	rs12824685	10	121010256	G	T	Intron
<i>TSPAN15</i>	rs78707713	10	71245276	C	T	Intron
<i>NRG3</i>	rs1649936	10	83969121	T	C	Intronic
<i>F2</i>	rs1799963	11	46761055	A	G	3'UTR
<i>VWF</i>	rs216296	11	61551927	G	A	Intron
<i>F2 (LRP4)§</i>	rs191945075	11	11 46933311	A	G	Downstream (intron)
<i>F2</i>	rs3136516	11	46760756	G	A	Intron
<i>F10</i>	rs3211752	12	123817569	G	A	Intron
<i>CATSPERB</i>	rs57328376	12	6154670	G	A	Intron
<i>MPHOSPH9</i>	rs2851436	12	123667354	G	T	Intron

Tabla I. Genome-wide significant VTE loci from 3 GWAS^(34,35,46) (continued)

Gene/Locus	rs ID*	Chromosome	Position**	A1	A2	Consequence
VWF	rs1558519	12	6153738	G	A	Intron
VWF	rs216311	12	6128443	T	C	Thr1381Ala
PLCG2	rs12445050	13	113787459	T	C	Intron
SMG6	rs1048483	14	92235039	T	C	Intron
AGBL1	rs72755680	15	87509243	C	A	ncRNA intronic
PEPD	rs731839	16	81870969	A	G	Intron
GP6	rs1654425	17	1966457	C	T	Synonymous
SLC44A2	rs2288904	19	10742170	G	A	Gln154Arg
CYP27C1	rs7585314	19	33899065	T	C	Intron
PLEK	rs1867312	19	55538980	C	A	Intron
SLC44A2	rs4548995	19	10740871	G	C	Intron
GP6(NLRP2) §	rs1671135	19	55511873	G	C	Downstream (intron)
PSG8	rs59559305	19	43283623	A	G	Intronic
SNRNP70	19:49596145	19	49596145	C	T	Intronic
(CD93)	rs6083037	20	23182559	A	T	Intergenic
EDEM2	rs10747514	20	33775369	A	G	Intron
PROCR	rs6088735	20	33745676	T	C	Intron
PROCR	rs867186	20	33764554	G	A	Ser219Gly
NCAM2	rs62207434	21	22780048	T	C	Intronic
A4GALT	rs9607928	22	43111772	A	C	Intron
BRCC3	rs7051718	X	154332656	T	C	Intron
F9	rs6048	X	138633280	A	G	Thr194Ala
(BCOR) §	rs3002417	X	39708724	T	C	Intergenic
F8	rs143478537	X	154424170	G	C	Upstream

* Reference SNP Cluster ID; ** variant position on chromosome; § genes of variants that are outside of protein-coding transcript bounds are shown with nearest gene in parentheses
A1: reference allele; A2: alternate allele; GWAS: genome-wide association studies; VTE: venous thromboembolism

Muchos loci de TEV previamente conocidos están asociados con la cascada de la coagulación. Herrera-Riveor *et al.* identificaron 20 genes de susceptibilidad para TEV que no participan directamente en la cascada de la coagulación y el aumento propuesto del riesgo de TEV fue debido al posible efecto sobre la formación o la función de las plaquetas, el desarrollo y la reparación cardiovascular y/o la inflamación⁽³³⁾. Idealmente, en el futuro, se podrían establecer perfiles genéticos para pacientes quirúrgicos para evaluar el riesgo de desarrollar un TEV. Se necesitarán estudios adicionales para evaluar el mecanismo de acción de locus de TEV recién descubiertos y su posible mecanismo de TEV.

Las 5 trombofilias hereditarias clásicas incluyen deficiencia de la proteína C, deficiencia de la proteína S, deficiencia de antitrombina, factor V Leiden y protrombina G20210A. Las deficiencias de

proteína C, proteína S y antitrombina se deben más comúnmente a una mutación y la pérdida de la función, lo que resulta en una hipercoagulabilidad. El factor V Leiden y la protrombina G20210A se deben a ganancia de mutaciones de función y se encuentran más comúnmente en pacientes no seleccionados con TEV. Sin embargo, las trombofilias clásicas constituyen una pequeña proporción del riesgo heredado de TEV y la investigación sobre nuevos loci y su riesgo de TEV necesita determinarse.

Jennifer A. Bell, Michael H. Huo, Jay R. Lieberman

Referencias

27. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom CJJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):610-5.

28. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *J Thromb Haemost*. 2003 Jan;1(1):80-7.
29. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Hallden C, Hallden C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020 Sep;13(9):971-81.
30. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015 Nov;114(5):885-9.
31. Zhang Y, Zhang Z, Shu S, Niu W, Xie W, Wan J, et al. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):359-69.
32. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006 Sep 12;4:15.
33. Herrera-Rivero M, Stoll M, Hegenbarth JC, Rühle F, Limperger V, Junker R, et al. Single- and Multimarker Genome-Wide Scans Evidence Novel Genetic Risk Modifiers for Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2021 Sep;121(9):1169-80.
34. Klarin D, Busenkel E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, et al; INVENT Consortium; Veterans Affairs' Million Veteran Program. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet*. 2019 Nov;51(11):1574-9.
35. Lindström S, Wang L, Smith EN, Gordon W, van Hylckama Vlieg A, de Andrade M, et al.; Million Veteran Program; CHARGE Hemostasis Working Group. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood*. 2019 Nov 7;134(19):1645-57.
36. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1311-20.
37. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood*. 1995 May 15;85(10):2756-61.
38. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood*. 2000 Mar 15;95(6):1935-41.
39. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, García AA, de Visser MC, Doggen CJ, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3210-9.
40. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jun;44(4):315-26.
41. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Memon AA, Svensson PJ, et al. Epidemiology of Familial Aggregation of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Nov;42(8):821-32.
42. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
43. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
44. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A20210 gene variant. *Ann Intern Med*. 1998 Jul 15;129(2):89-93.
45. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):990-2.
46. Oudot-Mellakh T, Cohen W, Germain M, Saut N, Kallel K, Zeleznika D, et al. Genome wide association study for plasma levels

of natural anticoagulant inhibitors and protein C anticoagulant pathway: the MARTHA project. *Br J Haematol*. 2012 Apr;157(2):230-9.

Pregunta 3: ¿Existe una correlación entre la edad y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: el aumento de la edad está asociado con un mayor riesgo de TEV postoperatorio en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,53%; en desacuerdo: 0,47%; abstención: 0,00% (consenso fuerte).

Justificación: el aumento de la edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de TEV⁽⁴⁷⁻⁵⁵⁾, así como para un mal resultado después de un TEV agudo^(54,56-61). Se ha demostrado que la incidencia de esta complicación aumenta exponencialmente con la edad^(55,62) y este aumento del riesgo es similar tanto en hombres como en mujeres⁽⁵⁵⁾. Los estudios han revelado que la prevalencia de estos factores de riesgo de TEV mencionados también varían con la edad⁽⁶³⁾. Además de la cirugía mayor, la malignidad representa aproximadamente el 20% de la incidencia global de TEV^(64,65). Los factores familiares y genéticos son importantes para el desarrollo de TEV, aunque la contribución relativa de los factores familiares disminuye con la edad⁽⁵⁵⁾. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la tasa de eventos de TEV después de los reemplazos de la articulación de la rodilla o la cadera aumenta significativamente con la edad del paciente⁽⁶⁶⁻⁸⁴⁾.

Los resultados de algunos estudios clave se presentan a continuación: White *et al.* demostraron que la edad de los pacientes se asociaba de manera independiente con una complicación tromboembólica –odds ratio (OR) de 1,15 por cada 10 años de aumento en la edad mayor de 50 años y un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1,1-1,3– entre 19,586 pacientes que se sometieron a artroplastias primarias de cadera y 24,059 que se sometieron a artroplastias primarias de rodilla⁽⁷⁹⁾. En un gran estudio nacional sobre reemplazos de cadera, que incluyó 1.885.839 pacientes de 2005-2016 en Alemania, Keller *et al.* informaron que el número de eventos de TEV aumentó con la edad (β 0,33 por cada década de edad; IC 95%: 0,30-0,35)⁽⁶⁷⁾.

Un segundo estudio que incluyó 1.804.496 pacientes hospitalizados que habían sido sometidos a reemplazo primario electivo de la articulación de la rodilla demostraron que el riesgo de TEV dependía de la edad (β 0,14; IC 95%: 0,12-0,15, por cada década

de edad)⁽⁶⁸⁾. De acuerdo con estos hallazgos, en el Danish Knee Arthroplasty Registry, Pedersen *et al.* identificaron 37.223 artroplastias de rodilla realizadas entre 1997 y 2007 en pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica⁽⁷⁷⁾. El riesgo de una hospitalización por TEV aumentó con la edad y este riesgo fue más alto en pacientes > 80 años –riesgo relativo (RR) ajustado: 1,58; IC 95%: 1,01-2,47– en comparación con pacientes < 50 años⁽⁷⁷⁾. Yhim *et al.* analizaron 306.912 pacientes con reemplazo total de articulación –261.260 artroplastias totales de rodilla (ATR) y 45.652 artroplastias totales de cadera (ATC)– en la base de datos del Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA)⁽⁸¹⁾. Los pacientes ≥ 60 años (OR: 2,20; IC 95%: 1,98-2,45) mostraron un mayor riesgo de TEV postoperatorio en comparación con pacientes < 60 años⁽⁸¹⁾. En la base de datos del Estado de Nueva York de 1985 a 2003, Lyman *et al.* analizaron 152.461 pacientes con ATC y 162.085 con ATR⁽⁸⁴⁾. El aumento de la edad se asoció con un mayor número de eventos de TEV –ATR: OR de 1,03 por un aumento de 10 años en la edad (IC 95%: 1,00-1,06); ATC: OR de 1,10 por un aumento de 10 años en la edad (IC 95%: 1,07-1,13)–⁽⁸⁴⁾. En un estudio separado, Wu *et al.* analizaron 114.026 pacientes sometidos a ATC (n = 61.460) o ATR (n = 52.566) entre 2002 y 2006 usando la base de datos del National Health Insurance de Taiwán y encontraron que las tasas de TEV en pacientes de 60 a 69 años (OR: 2,33; IC 95%: 1,34-4,06) y 70-79 años (OR: 1,90; IC 95%: 1,15-3,16) fueron mayores en comparación con los que tenían menos de 50 años⁽⁷⁶⁾.

Por el contrario, solamente unos pocos estudios han informado que no hay relación entre la edad y la incidencia de TEV⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Además, otros han informado resultados divergentes para ATC y ATR^(78,80). Datos de la Base de Datos Nacional de Altas de España en 2005-2006 reveló que la edad > 70 años se asoció con TEV en ATC (OR: 1,5; IC 95%: 1,1-1,9), pero no en ATR⁽⁷⁹⁾.

Al analizar 93.071 ATC y 223.600 ATR en la base de datos Nationwide Inpatient Sample (NIS) de 2003-2006, Kapoor *et al.* observaron que la edad ≥ 80 años estaba acompañada de una mayor tasa de TEV postoperatorio después de ATC en comparación con pacientes de 65 a 69 años (OR: 1,30; IC 95%: 1,05-1,60), pero la edad avanzada no se asoció con una mayor tasa de TEV en pacientes sometidos a ATR⁽⁷⁸⁾. Aunque la tasa de TEV después de cirugías ortopédicas del miembro superior es sustancialmente más baja que después de cirugías ortopédicas de las extremidades inferiores⁽⁸⁸⁾, también se observó un aumento dependiente de la edad en la mayoría de estos estudios^(84,89-91). En el estudio de Lyman *et al.*, que incluyó 13.759 pacientes que se sometieron a una artroplastia de hombro, se observó un aumento en la aparición de TEV (OR: 1,19; IC 95%: 1,02-1,37) con cada aumento

de 10 años en la edad⁽⁸⁴⁾. De acuerdo con esto, Kunutsor *et al.* realizaron un gran estudio de 672.495 en prótesis primaria de hombro y codo, observando que la edad ≥ 70 años se asoció con un riesgo elevado de TEV (RR: 1,15; IC 95%: 1,08-1,22)⁽⁸⁹⁾. Jameson *et al.* encontraron de manera similar un aumento del riesgo de TEV tras artroscopia de hombro en 65.302 pacientes de ≥ 70 vs. < 60 años, pero esta asociación no se demostró en 10.229 pacientes sometidos a reemplazo articular electivo de hombro y 4.696 pacientes intervenidos de fractura de húmero proximal⁽⁹⁰⁾.

La influencia de la edad sobre el riesgo de TEV en pacientes con fracturas de la extremidad inferior y cirugías ortopédicas oncológicas no fue consistente⁽⁹²⁻¹⁰¹⁾. En pacientes sometidos a cirugía para el tratamiento de fracturas por debajo de la cadera, la edad ≥ 60 años se identificó como un factor de riesgo de TEV (RR: 1,85; IC 95%: 1,34-2,55) en 191.294 pacientes⁽⁹²⁾. De manera similar, Park *et al.* demostraron que la edad ≥ 60 años se asoció con un mayor riesgo de TEV (OR 3,1; 1,3-7,4) en 901 pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico de fracturas debajo de la cadera⁽⁹⁵⁾. Además, Zhang *et al.* informaron que los pacientes ≥ 65 años de edad tenían un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) preoperatoria después de fracturas cerradas de fémur distal (OR: 4,39; IC 95%: 1,73-11,16)⁽¹⁰²⁾ (p65). En cambio, el estudio de McNamara *et al.*, que analizó a 5.300 pacientes con fractura de cadera, no reveló ningún impacto dependiente de la edad en la aparición de TEV⁽⁹⁴⁾. Un estudio de Congiusta *et al.* utilizó la base de datos NIS para determinar la tasa de TEV después de lesiones tumorales benignas y malignas en cirugía de tumores musculoesqueléticos⁽¹⁰¹⁾. Después de analizar más de 18.000 pacientes con tumores benignos y más de 69.000 pacientes con tumores musculoesqueléticos malignos, todos los grupos de edad excepto los pacientes ≥ 80 años tuvieron una mayor frecuencia de TEV después de la cirugía de tumor maligno en comparación con los grupos de edad < 30 años⁽¹⁰¹⁾. En pacientes que se sometieron a cirugía por tumores musculoesqueléticos benignos, solo los pacientes ≥ 80 años tuvieron un mayor riesgo de TEV⁽¹⁰¹⁾. Fu *et al.* demostraron que en pacientes que se sometieron a cirugía por tumores musculoesqueléticos, una edad > 60 años se asoció con una tasa más alta de TEV en comparación con pacientes < 60 años (26,4 frente a 21,2%)⁽⁹³⁾. El estudio de Yamaguchi *et al.* identificó la edad > 70 años como factor de riesgo de eventos de TEV en 94 pacientes sometidos a resección de tumor musculoesquelético⁽⁹⁸⁾. En cambio, otros estudios no pudieron detectar una asociación entre la edad y la ocurrencia de TEV^(96,97,99,100).

En vista de la riqueza de estudios basados en registros nacionales con grandes cohortes que se

sometieron a reemplazos articulares principales primarios, cirugías de fracturas y cirugías ortopédicas de tumores, existe amplia evidencia que demuestra una asociación entre el aumento de la edad y un mayor riesgo de TEV después de cirugía ortopédica^(66-82,84,89-92,95,101). Esta asociación fue más fuerte para los pacientes que se sometieron a ATC⁽⁶⁶⁻⁸²⁾ en comparación con ATR⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Aunque la edad del paciente parece ser un factor de riesgo más débil en comparación con otros (p.ej., inmovilización), debe reconocerse que la prevalencia de factores de riesgo concomitantes de TEV (por ejemplo, malignidad) también aumenta con la edad avanzada^(64,65,69,74,75,103).

Karsten Keller, Lukas MA Hobohm

Referencias

47. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med*. 2004 Nov 8;164(20):2260-5.
48. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000 May;83(5):657-60.
49. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005 Mar 26;365(9465):1163-74.
50. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Aug 16;343:d4656.
51. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):585-93.
52. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2558-63.
53. Fimognari FL, Repetto L, Moro L, Gianni W, Incalzi RA. Age, cancer and the risk of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep;55(3):207-12.
54. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):522-9.
55. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011 Aug 30;124(9):1012-20.
56. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1711-6.
57. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2817-22.
58. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
59. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezedo MA, Jiménez D, Laserna E, et al. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of

- adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol*. 2007 Nov;43(11):617-22. Spanish.
60. Keller K, Beule J, Coldeyew M, Dippold W, Balzer JO. Impact of advanced age on the severity of normotensive pulmonary embolism. *Heart Vessels*. 2015 Sep;30(5):647-56.
61. Keller K, Beule J, Coldeyew M, Geyer M, Balzer JO, Dippold W. The risk factor age in normotensive patients with pulmonary embolism: Effectiveness of age in predicting submassive pulmonary embolism, cardiac injury, right ventricular dysfunction and elevated systolic pulmonary artery pressure in normotensive pulmonary embolism patients. *Exp Gerontol*. 2015 Sep;69:116-21.
62. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-9.
63. Linnemann B, Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, Weber A, Herrmann E, Lindhoff-Last E. Prevalence of established risk factors for venous thromboembolism according to age. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014 Apr;2(2):131-9.
64. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, Souza R. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019 Mar 27;28(151):180119.
65. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14.
66. Basar O, Supina D, Sengupta N, Wang L, Kwong L. Impact of post-operative venous thromboembolism on Medicare recipients undergoing total hip replacement or total knee replacement surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Sep 1;67(17):1438-45.
67. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for hip joint replacement surgery. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:1-7.
68. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
69. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):365-71.
70. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
71. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1758-64.
72. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Merti P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2360-7.
73. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
74. White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1327-33.
75. Beksac B, González Della Valle A, Salvati EA. Thromboembolic disease after total hip arthroplasty: who is at risk? *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Dec;453(453):211-24.
76. Wu PK, Chen CF, Chung LH, Liu CL, Chen WM. Population-based epidemiology of postoperative venous thromboembolism in Taiwanese patients receiving hip or knee arthroplasty without pharmacological thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2014 May;133(5):719-24.
77. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Husted S, Sørensen HT. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish population-based follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jul 20;93(14):1281-7.
78. Kapoor A, Labonte AJ, Winter MR, Segal JB, Silliman RA, Katz JN, et al. Risk of venous thromboembolism after total hip and knee replacement in older adults with comorbidity and co-occurring co-

- morbidity in the Nationwide Inpatient Sample (2003-2006). BMC Geriatr. 2010 Sep 17;10:63.
79. Guijarro R, Montes J, San Román C, Arcelus JL, Barillari G, Granero X, Monreal M; Findings from the Spanish National Discharge Database. Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. Thromb Haemost. 2011 Apr;105(4):610-5.
80. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, et al Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. Arthritis Res Ther. 2014 Jul;16(4):R154.
81. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: A nationwide population-based study. PLoS One. 2017 May 24;12(5):e0178214.
82. Gade IL, Kold S, Severinsen MT, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, Kristensen SR, Riddersholm SJ. Venous thromboembolism after lower extremity orthopedic surgery: A population-based nationwide cohort study. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Nov 30;5(1):148-58.
83. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
84. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2006 Jul;448(448):152-6.
85. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. Bone Joint J. 2014 Apr;96-B(4):479-85.
86. Jones CW, Parsons R, Yates PJ. Increased incidence of venous thromboembolism following hip or knee arthroplasty in winter. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020920749.
87. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, Strulovitch C, Hammouda W, Cohen E, Zukor D. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. Chest. 2005 Nov;128(5):3364-71.
88. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. J Shoulder Elbow Surg. 2015 Jan;24(1):98-105.
89. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. Thromb Res. 2020 May;189:13-23.
90. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. J Shoulder Elbow Surg. 2011 Jul;20(5):764-70.
91. Willis AA, Warren RF, Craig EV, Adler RS, Cordasco FA, Lyman S, Fealy S. Deep vein thrombosis after reconstructive shoulder arthroplasty: a prospective observational study. J Shoulder Elbow Surg. 2009 Jan-Feb;18(1):100-6.
92. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. Int Wound J. 2016 Dec;13(6):1359-71.
93. Fu D, Zhao Y, Shen J, Cai Z, Hua Y. Comparison of Venous Thromboembolism after Total Artificial Joint Replacement between Musculoskeletal Tumors and Osteoarthritis of the Knee by a Single Surgeon. PLoS One. 2016 Jun 28;11(6):e0158215.
94. McNamara I, Sharma A, Prevost T, Parker M. Symptomatic venous thromboembolism following a hip fracture. Acta Orthop. 2009 Dec;80(6):687-92.
95. Park SJ, Kim CK, Park YS, Moon YW, Lim SJ, Kim SM. Incidence and Factors Predicting Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Fractures Below the Hip. J Orthop Trauma. 2015 Oct;29(10):e349-54.
96. Iwata S, Kawai A, Ueda T, Ishii T; Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2021 Jul;28(7):3919-27.
97. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, et al; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. Bone Joint J. 2020 Dec;102-B(12):1743-51.
98. Yamaguchi T, Matsumine A, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, et al. Deep-vein thrombosis after resection of musculoskeletal tumours of the lower limb. Bone Joint J. 2013 Sep;95-B(9):1280-4.
99. Lin PP, Graham D, Hann LE, Boland PJ, Healey JH. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients. J Surg Oncol. 1998 May;68(1):41-7.
100. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderón SA, et al. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. Clin Orthop Relat Res. 2019 Jul;477(7):1674-86.
101. Congiusta DV, Amer KM, Thomson J, Ippolito J, Beebe KS, Benevenia J. Risk factors of venous thromboembolism in patients with benign and malignant musculoskeletal tumors: a dual database analysis. Int Orthop. 2020 Oct;44(10):2147-53.
102. Zhang J, Zhao K, Li J, Meng H, Zhu Y, Zhang Y. Age over 65 years and high levels of C-reactive protein are associated with the risk of preoperative deep vein thrombosis following closed distal femur fractures: a prospective cohort study. J Orthop Surg Res. 2020 Nov 25;15(1):559.
103. Podmore B, Hutchings A, van der Meulen J, Aggarwal A, Konan S. Impact of comorbid conditions on outcomes of hip and knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018 Jul 11;8(7):e021784.

Pregunta 4: ¿El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) después de procedimientos ortopédicos está relacionado con la etnia o la raza? En caso afirmativo, ¿debería la profilaxis del TEV ser alterada o cambiada en función de la raza y/o la etnicidad?

Respuesta/Recomendación: en este momento, la evidencia es insuficiente para sugerir que la profilaxis para el TEV deba modificarse según la raza o el origen étnico.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,12%; en desacuerdo: 2,44%; abstención: 2,44% (consenso fuerte).

Justificación: dado que el TEV es una complicación postoperatoria de suma importancia para los cirujanos ortopédicos, estudios recientes han examinado la relación entre la raza y el TEV postoperatorio para determinar si los antecedentes raciales de un paciente se correlacionan con su riesgo de desarrollar TEV. Múltiples estudios han encontrado que las poblaciones de pacientes negros sufren de manera desproporcionada tasas más altas de TEV después de procedimientos ortopédicos⁽¹⁰⁴⁻¹¹⁴⁾. Múltiples estudios que examinan las complicaciones postoperatorias en la artroplastia total de rodilla (ATR) y la artroplastia total de cadera (ATC) encontraron una correlación significativa entre la raza

negra y la incidencia de TEV⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁹⁾. Otros estudios han examinado las complicaciones postoperatorias en la artroplastia total de hombro (ATH), la cirugía de fractura de cadera y la cirugía de columna, encontrando una asociación entre la raza negra y el TEV⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾.

Sin embargo, este no es un hallazgo universal. Algunos estudios no han encontrado correlación significativa entre el TEV postoperatorio y la raza⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾. Blum *et al.* no encontraron asociación entre el TEV y la raza afroamericana en el análisis de una base de datos regional⁽¹¹⁵⁾. Sin embargo, los pacientes del grupo afroamericano dentro de ese estudio eran significativamente más jóvenes y saludables en comparación con otros grupos raciales, lo que puede inferir un sesgo de selección inherente (según lo declarado por los autores) en pacientes que optan por ATR en ese estudio regional. Otro de estos estudios no demostró correlación significativa entre la raza y el TEV postoperatorio, y únicamente incluyó procedimientos ortopédicos pediátricos electivos, por lo que la generalización de estos resultados a poblaciones de mayor edad es cuestionable⁽¹¹⁶⁾. Un estudio que examina las complicaciones a corto plazo después de la artroplastia femororotuliana tuvo hallazgos similares; sin embargo, el curso de tiempo elegido excluye cualquier TEV potencial que hubiera podido ocurrir más allá de los 30 días⁽¹¹⁷⁾. Además, un estudio retrospectivo realizado en un centro de trauma de nivel 1 no encontró diferencias en los resultados con respecto a la raza para fracturas de tibia tratadas quirúrgicamente⁽¹¹⁸⁾. Sin embargo, los autores señalan que el estudio no tuvo el poder suficiente para determinar o afirmar definitivamente que no hay diferencia entre los dos grupos y el análisis de un centro específico limita la generalización de los resultados. Además, un estudio transversal que analizó datos de la base de datos de la Nationwide Inpatient Sample (NIS) en los EE.UU. encontró que la raza negra parece aumentar significativamente los riesgos de TEV de los pacientes tras una ATR⁽¹⁰⁴⁾. El gran poder estadístico dentro de este estudio ($n = 1.460.901$) y el uso de datos nacionales aumentan la generalización de los hallazgos de este estudio en comparación con los estudios mencionados anteriormente.

Actualmente, no está claro si estas disparidades están asociadas con las diferencias ambientales, como el acceso al cuidado, un sesgo implícito y el estatus socioeconómico, o con diferencias biológicas/genéticas entre razas. Dos estudios recientes que examinan las complicaciones postoperatorias en procedimientos de ATC y ATR, llevados a cabo dentro de un sistema de salud integrado, no encontra-

ron diferencias significativas en TEV postoperatorio entre blancos, poblaciones negras e hispanas, y si una tasa significativamente más baja entre asiático-americanos^(120,121). Una característica notable de estos estudios es la condición de asegurado universal de las poblaciones, que puede haber desempeñado un papel en la mitigación de estas disparidades. Como el modelo de atención integral y aseguramiento universal dentro de este sistema específico puede no reflejar la mayoría de los sistemas actuales dentro de los EE.UU., no está claro si estos resultados son aplicables a otros sistemas de prestación de atención donde el acceso a la atención no es tan sólido.

Otro estudio que buscaba examinar si las disparidades raciales están asociadas con complicaciones en el cuidado de la fractura de la meseta tibial encontró que, si bien las opciones de tratamiento se vieron afectadas por los antecedentes raciales (afroamericanos e hispanos tenían mayor probabilidad de someterse a un tratamiento no quirúrgico), no hubo diferencia significativa en las tasas de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) cuando los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico⁽¹¹⁹⁾. Se necesitan estudios adicionales para abordar los factores subyacentes que contribuyen a las posibles diferencias en el TEV entre razas.

Existen numerosos estudios realizados en Asia que han sugerido que los pacientes asiáticos experimentan tasas más bajas de TEV⁽¹²²⁻¹³³⁾. Un problema con la mayoría de estos estudios es que las poblaciones son exclusivamente asiáticas y los resultados dentro de estos estudios se comparan los resultados de los estudios occidentales, en lugar de comparar directamente múltiples razas dentro de un solo estudio. Adicionalmente, varios de estos estudios son retrospectivos, lo que es inherentemente susceptible de sesgo⁽¹²²⁻¹²⁶⁾. Un estudio terapéutico que siguió a 184 pacientes encontró una baja incidencia de TEV asintomático (5%) y ausencia de episodios de TEV mortal o sintomático en pacientes asiáticos sometidos a tratamiento electivo de cirugía de cadera en un solo centro⁽¹²⁷⁾. Además, una revisión sistemática examinó estudios de 1979 a 2009 que incluyeron TEV postoperatorio en pacientes asiáticos sometidos a cirugía de fractura de cadera, ATC y ATR; de manera similar, encontraron tasas más bajas de TVP proximal y TVP sintomática en comparación con informes occidentales, sin casos fatales de TEV⁽¹²⁸⁾. Un metaanálisis revisó estudios de 1996-2011 pertenecientes a pacientes asiáticos sometidos a ATR y encontró una incidencia global de EP sintomática del 0,01%, con una incidencia global de TVP del 40,4%, TVP proximal del 5,8% y TVP sintomática del 1,9%⁽¹²⁹⁾. Se demostraron

resultados similares en un metaanálisis realizado por Liew *et al.*; sin embargo, hay una discrepancia en la conclusión extraída entre estos dos documentos. El primero cuestiona el beneficio potencial de la profilaxis química basándose en tasas más bajas de TEV en estas poblaciones. Este último establece que, aunque la incidencia es menor, las tasas son todavía lo suficientemente significativas como para justificar la profilaxis para pacientes asiáticos⁽¹³⁰⁾. Para complicar aún más el panorama, existe un estudio prospectivo que siguió a 724 pacientes taiwaneses que se sometieron a ATR, encontrando una incidencia similar de TVP en comparación con estudios occidentales⁽¹³⁴⁾. Por lo tanto, sigue existiendo desacuerdo sobre si la quimioprofilaxis se debe utilizar de forma rutinaria en pacientes asiáticos que carecen de factores de riesgo protrombóticos significativos.

En 2 estudios que examinan la prevalencia de TEV en pacientes asiáticos sometidos a ATR y ATC, respectivamente, que fueron tratados únicamente con profilaxis mecánica, Kim *et al.* encontraron una baja incidencia global de TEV^(131,132). Yeo *et al.* encontraron resultados similares en pacientes asiáticos sometidos a artroscopia o artroplastia de rodilla, quienes recibieron un régimen de rehabilitación y profilaxis mecánica⁽¹³³⁾. Loh *et al.* encontraron que no había diferencia en TEV entre pacientes asiáticos que recibieron tromboprofilaxis mecánica y los que reciben quimioprofilaxis y profilaxis mecánica tras ATR⁽¹²²⁾. Sugano *et al.* revisaron retrospectivamente a 3.016 pacientes asiáticos sometidos a cirugía de cadera en 5 centros diferentes y concluyeron que la tromboprofilaxis mecánica sin fármacos anticoagulantes es segura y eficaz para esta población de pacientes⁽¹²³⁾. Además, se sabe poco acerca de si la raza puede utilizarse como un factor considerado al estratificar el riesgo de un paciente y si la quimioprofilaxis conducirá a la mitigación de estas complicaciones o a crear complicaciones adicionales (es decir, hemorragia). Muchos de los estudios mencionados anteriormente dentro poblaciones de Asia demostraron que la profilaxis mecánica sola puede ser suficiente para la prevención de la trombosis; sin embargo, estudios realizados con diversas poblaciones raciales/étnicas son necesarios para generalizar tales resultados.

Piper *et al.* trataron de identificar factores de riesgo asociados con TEV en pacientes sometidos a cirugía de columna y descubrieron que la raza afroamericana aumenta significativamente el riesgo de los pacientes de experimentar TEV⁽¹³⁵⁾. Los investigadores en este estudio también crearon una puntuación de riesgo basada en factores identificados, que incluyó la raza afroamericana y des-

cubrieron que la puntuación era capaz de predecir la tasa de TEV postoperatorio. Dos estudios adicionales incorporaron raza/etnicidad en un modelo de aprendizaje por computadora con competencia demostrada en la predicción del TEV postoperatorio en pacientes sometidos a cirugías de columna. Estos estudios sugieren la idoneidad de utilizar la raza como un factor de riesgo concreto en la estratificación del riesgo de los pacientes. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para sugerir que la quimioprofilaxis junto con la estratificación del riesgo puede reducir la incidencia de TEV en grupos de riesgo^(136,137).

Un estudio realizado por Heijiboer *et al.* examinó retrospectivamente datos sobre pacientes sometidos a cirugía ortopédica debajo de la rodilla y encontró que la raza no blanca se correlacionó significativamente con mayor riesgo de TEV en pacientes que no recibieron quimioterapia profiláctica. Al evaluar los factores de riesgo de los pacientes que no reciben quimioprofilaxis, Heijiboer *et al.* no encontraron correlación entre raza y TEV⁽¹³⁸⁾. Si bien se sabe que la tríada de Virchow (daño de la pared del vaso intravascular, estado de hipercoagulabilidad y estasis del flujo) contribuye a la trombosis, este estudio puede sugerir que los factores ambientales, tales como el acceso al cuidado y la infrautilización, impactan estos factores en mayor medida que las diferencias biológicas inherentes entre los grupos raciales. Véase la **Tabla II** para las tasas y razones de probabilidad del TEV para varias razas reportadas en los estudios. En este momento, la evidencia es insuficiente para sugerir que la profilaxis del TEV deba modificarse en función de la raza/etnicidad.

David O. Alfaro, John Callaghan, Ronald Navarro

Referencias

104. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? *J Knee Surg*. 2020 Oct;33(10):947-57.
105. Owens JM, Bedard NA, Dowdle SB, Gao Y, Callaghan JJ. Venous Thromboembolism Following Total Knee Arthroplasty: Does Race Matter? *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S):S239-43.
106. Cram P, Hawker G, Matelski J, Ravi B, Pugely A, Gandhi R, Jackson T. Disparities in Knee and Hip Arthroplasty Outcomes: an Observational Analysis of the ACS-NSQIP Clinical Registry. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2018 Feb;5(1):151-61.
107. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jan;38:310-4.
108. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
109. SooHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Mar;88(3):480-5.

Tabla II. Rates of VTE and odds ratios for various races reported in studies

Study	Procedure	White rate of post-operative VTE (%)	Latino/ Hispanic rate of post-operative VTE (%)	Black rate of post-operative VTE (%)	Asian rate of post-operative VTE	Odds ratio of VTE black race relative to white race	Odds ratio of VTE Asian race relative to white race	Odds ratio of VTE Hispanic ethnicity relative to white race
Dai <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁴⁾	TKA	0.83	0.81	1.06	-	1.34	-	0.98
Owens <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁵⁾	TKA	1.4	-	2.2	1,1	1.14	0.94	-
Cram <i>et al.</i> ^{(106)*}	TKA	0.6	-	1.14	-	-	-	-
Cram <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁶⁾	THA	0.2	-	0.4	-	-	-	-
Dua <i>et al.</i> ^{(107)**}	TKA	-	-	-	-	1.3	-	-
Dua <i>et al.</i> ^{(107)**}	THA	-	-	-	-	2.2	-	-
Zhang <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁸⁾	THA/TKA	-	-	-	-	1.29	-	-
SooHoo <i>et al.</i> ^{(109)*}	TKA	-	-	-	-	1.74	-	0.84
Lung <i>et al.</i> ⁽¹¹⁰⁾	TSA	0.6	0	1	0	3.26	-	-
Nayar <i>et al.</i> ^{(111)*}	Hip Fracture Surgery	0.73	-	1.28	0.45	1.8	-	-
Best <i>et al.</i> ^{(112)*}	TSA/RTSA	-	-	-	-	1.97	-	-
Best <i>et al.</i> ^{(112)**}	TSA/RTSA	-	-	-	-	0.97	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)*}	Cervical Spine Surgery	0.1	-	0.5	-	4.343	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)*}	Lumbar Fusion	0.8	-	1.3	-	1.55	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)*}	Decompression Laminectomy	0.2	-	1.1	-	5.764	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)**}	Cervical Spine Surgery	0.1	-	-	-	-	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)**}	Lumbar Fusion	1.1	-	3.3	-	3.72	-	-
Sanford <i>et al.</i> ^{(113)**}	Decompression Laminectomy	0.8	-	0.6	-	0.773	-	-
Fineberg <i>et al.</i> ⁽¹¹⁴⁾	Decompression/ Lumbar Fusion	-	-	-	-	1.8	-	-
Blum <i>et al.</i> ⁽¹¹⁵⁾	TKA	2.6	-	2.2	-	-	-	-
Georgopoulos <i>et al.</i> ⁽¹¹⁶⁾	Elective pediatric surgeries	0.06	0.07	0.04	0.15	-	-	-
Driesman <i>et al.</i> ⁽¹¹⁹⁾	Closed treatment and operative fixation of tibial plateau	0.7	0.6	0.7	-	-	-	-
Hinman <i>et al.</i> ⁽¹²⁰⁾	TKA	1.1	0.9	1.1	0.7	1.03	0.59	0.9
Okike <i>et al.</i> ⁽¹²¹⁾	THA	1	0.8	1.1	0.3	1.1	0.29	0.85
Piper <i>et al.</i> ⁽¹³⁵⁾	Spine surgery	-	-	-	-	2.11	-	-
Kim <i>et al.</i> ⁽¹³⁶⁾	Elective adult spinal deformity procedures	1.9	0.9	1.8	-	-	-	-
Kim <i>et al.</i> ⁽¹³⁷⁾	Posterior Lumbar Spine Fusion	1	1	1.1	-	-	-	-

* Pulmonary embolism was specifically measured rather than overall VTE; ** deep venous thrombosis was specifically measured rather than overall VTE. RTSA: reverse total shoulder arthroplasty; THA: total hip arthroplasty; TKA: total knee arthroplasty; TSA: total shoulder arthroplasty; VTE: venous thromboembolism

110. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES Open Access*. 2019 Sep 11;3(3):183-8.
111. Nayar SK, Marrache M, Ali I, Bressner J, Raad M, Shafiq B, Srikumaran U. Racial Disparity in Time to Surgery and Complications for Hip Fracture Patients. *Clin Orthop Surg*. 2020 Dec;12(4):430-4.
112. Best MJ, Aziz KT, McFarland EG, Martin SD, Rue JH, Srikumaran U. Worsening racial disparities in patients undergoing anatomical and reverse total shoulder arthroplasty in the United States. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Aug;30(8):1844-50.
113. Sanford Z, Taylor H, Fiorentino A, Broda A, Zaidi A, Turcotte J, Patton C. Racial Disparities in Surgical Outcomes After Spine Surgery: An ACS-NSQIP Analysis. *Global Spine J*. 2019 Sep;9(6):583-90.
114. Fineberg SJ, Oglesby M, Patel AA, Pelton MA, Singh K. The incidence and mortality of thromboembolic events in lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Jun 1;38(13):1154-9.
115. Blum MA, Singh JA, Lee GC, Richardson D, Chen W, Ibrahim SA. Patient race and surgical outcomes after total knee arthroplasty: an analysis of a large regional database. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):414-20.
116. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jan;36(1):101-9.
117. Rezzadeh K, Behery OA, Kester BS, Dogra T, Vigdorichik J, Schwarzkopf R. Patellofemoral Arthroplasty: Short-Term Complications and Risk Factors. *J Knee Surg*. 2020 Sep;33(9):912-8.
118. Piposar J, Fowler JR, Gaughan JP, Rehman S. Race may not affect [correct] outcomes in operatively treated tibia fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 May;470(5):1513-7.
119. Driesman A, Mahure SA, Paoli A, Pean CA, Konda SR, Egol KA. Race and Ethnicity Have a Mixed Effect on the Treatment of Tibial Plateau Fractures. *J Orthop Trauma*. 2017 Oct;31(10):e309-14.
120. Hinman AD, Chan PH, Prentice HA, Paxton EW, Okike KM, Navarro RA. The Association of Race/Ethnicity and Total Knee Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6):1474-9.
121. Okike K, Chan PH, Prentice HA, Navarro RA, Hinman AD, Paxton EW. Association of Race and Ethnicity with Total Hip Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jul;3(101):1160-7.
122. Loh JLM, Chan S, Wong KL, de Mel S, Yap ES. Chemoprophylaxis in addition to mechanical prophylaxis after total knee arthroplasty surgery does not reduce the incidence of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2019 Jun 20;17:9.
123. Sugano N, Miki H, Nakamura N, Aihara M, Yamamoto K, Ohzono K. Clinical efficacy of mechanical thromboprophylaxis with anti-coagulant drugs for elective hip surgery in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2009 Dec;24(8):1254-7.
124. Bin Abd Razak HR, Binte Abd Razak NF, Tan HA. Prevalence of Venous Thromboembolic Events Is Low in Asians After Total Knee Arthroplasty Without Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):974-9.
125. Tay K, Bin Abd Razak HR, Tan AHC. Obesity and Venous Thromboembolism in Total Knee Arthroplasty Patients in an Asian Population. *J Arthroplasty*. 2016 Dec;31(12):2880-3.
126. Wong KL, Daruwalla ZJ, Lan CJH, Tan SH, Shen L, Chua W, et al. Postoperative venous thrombotic events in Asian elderly patients with surgically treated hip fractures with and without chemoprophylaxis. *Hip Int*. 2014 Dec 5;24(6):650-5.
127. Tsuda K, Kawasaki T, Nakamura N, Yoshikawa H, Sugano N. Natural course of asymptomatic deep venous thrombosis in hip surgery without pharmacologic thromboprophylaxis in an Asian population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Sep;468(9):2430-6.
128. Kanchanabatt B, Stapanavatt W, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1356-64.
129. Lee WS, Kim KI, Lee HJ, Kyung HS, Seo SS. The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after knee arthroplasty in Asians remains low: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 May;471(5):1523-32.
130. Liew NC, Chang YH, Choi G, Chu PH, Gao X, Gibbs H, et al.; Asian Venous Thrombosis Forum. Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2012 Dec;31(6):501-16.
131. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS. Prevalence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Treated with Mechanical Compression Device After Total Knee Arthroplasty in Asian Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9):1633-7.
132. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim BS. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism treated with mechanical compression device after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Apr;30(4):675-80.
133. Yeo KSA, Lim WSK, Lee YHD. Deep vein thrombosis in arthroscopic surgery and chemoprophylaxis recommendation in an Asian population. *Singapore Med J*. 2016 Aug;57(8):452-5.
134. Chung LH, Chen WM, Chen CF, Chen TH, Liu CL. Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients without prophylactic anticoagulation. *Orthopedics*. 2011 Jan 3;34(1):15.
135. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, Kimmell LT, Li YM, Walter KA, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan;26(1):90-6.
136. Kim JS, Arvind V, Dermann EK, Kaji D, Ranson W, Ukogu C, et al. Predicting Surgical Complications in Patients Undergoing Elective Adult Spinal Deformity Procedures Using Machine Learning. *Spine Deform*. 2018 Nov-Dec;6(6):762-70.
137. Kim JS, Merrill RK, Arvind V, Kaji D, Pasik SD, Nwachukwu CC, et al. Examining the Ability of Artificial Neural Networks Machine Learning Models to Accurately Predict Complications Following Posterior Lumbar Spine Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018 Jun 15;43(12):853-60.
138. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, DiGiovanni CW. Incidence and Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism After Orthopaedic Below-knee Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 May 15;27(10):e482-90.

Pregunta 5: ¿Existe una asociación definitiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: con gran evidencia se confirma una asociación a entre el TEV idiopático y el IMC elevado. Sin embargo, la evidencia que relaciona el IMC con el TEV postoperatorio no está clara.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,15%; en desacuerdo: 3,88%; abstención 0,97% (consenso fuerte).

Justificación: el TEV es una enfermedad multifactorial, resultante de la interacción de factores de riesgo genéticos y adquiridos. Múltiples estudios observacionales basados en la población demuestran que la obesidad, identificada por un aumento del IMC, es un factor de riesgo independiente para el aumento del riesgo de TEV en el paciente no quirúrgico⁽³³⁹⁻³⁴²⁾. Esta asociación entre el IMC y el TEV

se ha demostrado a través de estudios de aleatorización mendeliana^(143,144). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el IMC en bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²), normopeso (IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9 kg/m²), obesidad de clase 1 (IMC entre 30 y 34,9 kg/m²), obesidad de clase 2 (IMC entre 35 y 39,9 kg/m²) y obesidad de clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m²)⁽¹⁴⁵⁾. En la práctica clínica, la obesidad se define típicamente como un IMC > 30 kg/m²⁽¹⁴⁶⁾.

Con respecto a la cirugía ortopédica, se ha encontrado evidencia bibliográfica contradictoria. En la mayoría de los estudios han encontrado que el IMC > 30 kg/m² se correlaciona con un mayor riesgo de TEV tanto en artroplastia total de cadera (ATC) como en artroplastia de rodilla (ATR)⁽¹⁴⁷⁻¹⁶¹⁾. Sin embargo, otros estudios han refutado estos hallazgos y no han detectado una correlación entre índices altos de IMC y TEV postoperatorio⁽¹⁶²⁻¹⁶⁷⁾. En una revisión sistemática y metaanálisis, Zhang *et al.* encontraron que un IMC > 30 kg/m² aumenta el riesgo de TEV en pacientes sometidos a ATR y ATC primarias⁽¹⁵⁷⁾. Un metaanálisis de 89 estudios que incluía 14.763.963 sustituciones articulares encontró un riesgo creciente de TEV al aumentar el IMC: riesgos relativos > 25 vs. < 25 kg/m² 1,40 (1,24-1,57); > 30 vs. < 30 kg/m² 1,65 (1,23-2,22); y > 50 vs. < 50 kg/m² 1,72 (1,10-2,67)⁽¹⁵³⁾. En el análisis de la base de datos del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), Sloan *et al.* encontraron que el IMC elevado no aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en artroplastia de cadera o rodilla de revisión. Sin embargo, los pacientes sometidos a ATC y ATR primaria con un IMC elevado asociaron un riesgo elevado de padecer embolia pulmonar (EP)⁽¹⁴⁷⁾. En un estudio de 26.391 artroplastias totales primarias y de revisión (un solo centro), Parvizi *et al.* encontraron que el IMC elevado ($p < 0,035$) fue un factor de riesgo independiente para presentar síntomas de EP⁽⁵⁰⁾. La obesidad, reflejada a través de un mayor IMC, no solo ha sido comprobada como un factor de riesgo para TEV en ATC y ATR, sino también para pacientes sometidos a otras cirugías del área de la ortopedia. En la artroplastia total de hombro se ha encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para TEV^(168,169). La obesidad también es factor de riesgo independiente para el aumento de la incidencia de TEV después de la artroscopia de cadera^(170,171), así como la artroscopia de hombro y rodilla⁽¹⁷²⁾. También se ha descubierto que los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de TEV después de una cirugía de pie y tobillo⁽¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾. En pacientes con roturas crónicas del tendón de Aquiles, el IMC elevado tiene tendencia a asociarse con TEV, pero no presenta significación estadística⁽¹⁷⁶⁾.

La bibliografía en la cirugía de la columna generalmente corrobora que el elevado IMC es un factor de riesgo de TEV⁽¹⁷⁷⁻¹⁸²⁾, aunque no existe un consenso universal^(183,184). En pacientes que se sometieron a cirugía de columna lumbar, el riesgo de TVP fue mayor en pacientes con sobrepeso y aumentaba a mayor IMC. Esto está apoyado por un metaanálisis realizado por Jiang *et al.*, quienes observaron el aumento del riesgo de TEV en pacientes obesos con IMC > 30 kg/m²⁽¹⁷⁸⁾. La etiología exacta de una posible correlación entre la obesidad y el aumento del riesgo de TEV se desconoce. Los pacientes obesos pueden presentar mayor riesgo de TEV secundario por necesitar tiempos operatorios más prolongados, menor movilidad postoperatoria e ineficacia de la profilaxis mecánica⁽¹⁴⁷⁾. La obesidad se ha asociado con estados inflamatorios que pueden contribuir a una mayor formación de trombos y embolización posterior^(144,185). Además, la obesidad se relaciona con fibrinólisis reducida atribuible al aumento de las concentraciones del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), un inhibidor de fibrinólisis endógena, cambiando el equilibrio entre la trombosis y la trombólisis hacia la trombosis⁽¹⁸⁶⁾.

La asociación entre el IMC y el TEV sigue sin demostrarse. Los pacientes obesos también tienen un mayor riesgo de sangrado y complicaciones relacionadas con las heridas quirúrgicas. Por lo tanto, el uso de cualquier tromboprofilaxis debe equilibrarse con el mayor riesgo de complicaciones y sangrado en pacientes obesos^(147,187).

Ana Torres, Emanuele Chisari, Jessica Morton, Emilio Romanini, Vitali Goriainov, Nicola Gallagher, Rajiv Kaila, Antonio J. Andrade, David Beverland

Referencias

139. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsaard T, Størmer J, Hansen JB. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jan;30(1):121-7.
140. Cushman M, O'Meara ES, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond W, Folsom AR. Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb Res.* 2016 Aug;144:127-32.
141. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med.* 1983 Jun;74(6):1023-8.
142. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 15;162(10):975-82.
143. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med.* 2015 May; 277(5):573-84.
144. Lindström S, Germain M, Crous-Bou M, Smith EN, Morange PE, van Hylckama Vlieg A, et al.; INVENT Consortium. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. *Hum Genet.* 2017 Jul;136(7):897-902.

145. World Health Organization. Body mass index - BMI. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
146. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
147. Sloan M, Sheth N, Lee GC. Is Obesity Associated With Increased Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Hip and Knee Arthroplasty? A Large Database Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Mar;477(3):523-32.
148. George J, Piuze NS, Ng M, Sodhi N, Khlopas AA, Mont MA. Association Between Body Mass Index and Thirty-Day Complications After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Mar;33(3):865-71.
149. Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of Risk Factors for Lower-limb Deep Venous Thrombosis in Old Patients after Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 20; 128(10):1358-62.
150. Parvizi J, Huang R, Raphael LJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
151. Wallace G, Judge A, Prieto-Alhambra D, de Vries F, Arden NK, Cooper C. The effect of body mass index on the risk of post-operative complications during the 6 months following total hip replacement or total knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jul;22(7):918-27.
152. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3): 552-60;discussion:5A.
153. Haverkamp D, Klinkenbijl MN, Somford MP, Albers GHR, van der Vis HM. Obesity in total hip arthroplasty—does it really matter? A meta-analysis. *Acta Orthop*. 2011 Aug;82(4):417-22.
154. Sun K, Li H. Body mass index as a predictor of outcome in total knee replace: A systemic review and meta-analysis. *Knee*. 2017 Oct;24(5):917-24.
155. Shaka H, Ojemolun PE. Impact of Obesity on Outcomes of Patients With Hip Osteoarthritis Who Underwent Hip Arthroplasty. *Cureus*. 2020 Oct 10;12(10):e10876.
156. Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Kubota S, Saito T. Current risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep;29(5):874-9.
157. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
158. Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW, Kunutsor SK. Host-related factors for venous thromboembolism following total joint replacement: A meta-analysis of 89 observational studies involving over 14 million hip and knee replacements. *J Orthop Sci*. 2020 Mar;25(2):267-75.
159. Song K, Rong Z, Yao Y, Shen Y, Zheng M, Jiang Q. Metabolic Syndrome and Deep Vein Thrombosis After Total Knee and Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1322-5.
160. Si HB, Zeng Y, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. The influence of body mass index on the outcomes of primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jun;23(6):1824-32.
161. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):365-71.
162. Petersen PB, Jørgensen C, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip Knee Replacement Collaborative Group. Venous Thromboembolism despite Ongoing Prophylaxis after Fast-Track Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Multicenter Study of 34,397 Procedures. *Thromb Haemost*. 2019 Nov; 119(11):1877-85.
163. Xu H, Zhang S, Xie J, Lei Y, Cao G, Chen G, Pei F. A nested case-control study on the risk factors of deep vein thrombosis for Chinese after total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jun 24;14(1):188.
164. Tay K, Bin Abd Razak HR, Tan AHC. Obesity and Venous Thromboembolism in Total Knee Arthroplasty Patients in an Asian Population. *J Arthroplasty*. 2016 Dec; 31(12):2880-3.
165. Meller MM, Toossi N, Johanson NA, González MH, Son MS, Lau EC. Risk and Cost of 90-Day Complications in Morbidly and Super-obese Patients After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2091-8.
166. Kwasny MJ, Edelstein AI, Manning DW. Statistical Methods Dictate the Estimated Impact of Body Mass Index on Major and Minor Complications After Total Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Dec;476(12):2418-29.
167. Friedman RJ, Hess S, Berkowitz SD, Homering M. Complication rates after hip or knee arthroplasty in morbidly obese patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Oct;471(10):3358-66.
168. Tashjian RJ, Lilly DT, Isaacson AM, Georgopoulos CE, Bettwieser SP, Burks RT, et al. Incidence of and Risk Factors for Symptomatic Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016 Sep/Oct;45(6):E379-85.
169. Young BL, Menéndez ME, Baker DK, Ponce BA. Factors associated with in-hospital pulmonary embolism after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015 Oct;24(10):e271-8.
170. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
171. Nicolay RW, Selley RS, Terry MA, Tjong VK. Body Mass Index as a Risk Factor for 30-Day Postoperative Complications in Knee, Hip, and Shoulder Arthroscopy. *Arthroscopy*. 2019 Mar;35(3):874-82.e3.
172. Collins JA, Beutell BG, Garofolo G, Youm T. Correlation of obesity with patient-reported outcomes and complications after hip arthroscopy. *Arthroscopy*. 2015 Jan;31(1):57-62.
173. Huntley SR, Abayar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranjo S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2019 Jun;12(3):218-27.
174. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schubert JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
175. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):449-54.
176. Bullock MJ, DeCarbo WT, Hofbauer MH, Thun JD. Repair of Chronic Achilles Ruptures Has a High Incidence of Venous Thromboembolism. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):415-20.
177. Márquez-Lara A, Nandyal A, Sankaranarayanan S, Noureldin M, Singh K. Body mass index as a predictor of complications and mortality after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May 13;39(10):798-804.
178. Jiang J, Teng Y, Fan Z, Khan S, Xia Y. Does obesity affect the surgical outcome and complication rates of spinal surgery? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):968-75.
179. Flippin M, Harris J, Paxton EW, Prentice HA, Fithian DC, Ward SR, Gombatto SP. Effect of body mass index on patient outcomes of surgical intervention for the lumbar spine. *J Spine Surg*. 2017 Sep;3(3):349-57.
180. Phan K, Kothari P, Lee NJ, Virk S, Kim JS, Cho SK. Impact of Obesity on Outcomes in Adults Undergoing Elective Posterior Cervical Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Feb 15;42(4):261-6.
181. Buerba RA, Fu MC, Gruskay JA, Long WD 3rd, Grauer JN. Obese Class III patients at significantly greater risk of multiple complications after lumbar surgery: an analysis of 10,387 patients in the ACS NSQIP database. *Spine J*. 2014 Sep 1;14(9):2008-18.
182. Patel N, Bagan B, Vadera S, Maltenfort MG, Deutsch H, Vaccaro AR, et al. Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications. *J Neurosurg Spine*. 2007 Apr;6(4):291-7.
183. Cao J, Kong L, Meng F, Zhang Y, Shen Y. Impact of obesity on lumbar spinal surgery outcomes. *J Clin Neurosci*. 2016 Jun;28:1-6.

184. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1359-71.
185. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978-80.
186. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*. 1996 Jan 1;93(1):106-10.
187. Parvizi J, Pour AE, Peak EL, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. One-stage bilateral total hip arthroplasty compared with unilateral total hip arthroplasty: a prospective study. *J Arthroplasty*. 2006 Sep;21(6)(Suppl 2):26-31.

Pregunta 6: ¿El antecedente de tromboembolismo venoso (TEV) anterior influye en la tasa de TEV posterior en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: pacientes con antecedentes de TEV, incluidas la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), presentan mayor riesgo de desarrollar TEV después de las intervenciones quirúrgicas.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,51%; en desacuerdo: 0,00%; abstención 0,49% (consenso fuerte).

Justificación: los pacientes con antecedentes de TEV, incluyendo tanto la TVP como la EP, presentan un desafío para los cirujanos ortopédicos al realizar la prevención postoperatoria del TEV. Las directrices de profilaxis del TEV recientes presentadas por el American College of Chest Physicians (ACCP), así como la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), han identificado a los pacientes con antecedentes de TEV como alto riesgo de padecer un tromboembolismo^(188,189). Realizar una anamnesis sobre la historia de TEV previa es una parte importante del protocolo preoperatorio del paciente que se va a someter a una cirugía ortopédica. También es importante determinar si un historial previo de TEV es un factor de riesgo significativo de padecer un TEV después de una cirugía ortopédica.

Existe literatura que reporta un mayor riesgo de TEV después de la cirugía en pacientes con antecedentes de un evento de TEV⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾. Nemeth *et al.*, en un estudio de cohortes de seguimiento longitudinal, determinaron que los pacientes con antecedentes de TEV que se sometían a cirugía tenían un riesgo significativamente mayor de TEV recurrente en comparación con aquellos sin antecedentes de TEV⁽¹⁹⁰⁾.

La cirugía ortopédica mayor se asoció con uno de los mayores riesgos de recurrencia de TEV. Estos hallazgos corroboran los presentados por Bahl *et al.*, que utilizaron datos del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) para validar una

calculadora del riesgo de TEV⁽¹⁹¹⁾. La historia previa de TEV fue identificada como un factor de riesgo significativo para desarrollar TEV tras una cirugía ortopédica mayor.

La asociación entre una historia previa de TEV y el aumento del riesgo de TEV también se ha estudiado a fondo en la literatura sobre cirugía ortopédica. Muchos de estos estudios se centran en la artroplastia articular total (ATA)⁽¹⁹³⁻¹⁹⁶⁾, la cirugía de columna^(194,197,198) y, en menor medida, los procedimientos de rodilla⁽¹⁹⁹⁾ (conlleven el mayor riesgo de TEV postoperatorio)⁽²⁰⁰⁾. Zhang *et al.*, en una revisión sistemática sobre factores de riesgo de TEV después de ATA, identificaron 9 factores de riesgo significativos para TEV y encontraron que la historia de TEV era el más significativo⁽¹⁹⁶⁾. Una calculadora del riesgo de TEV desarrollada por Parvizi *et al.* para pacientes que se someten a ATA usando datos de la National Inpatient Sample (NIS) identificó el historial previo de TEV como factor de riesgo importante de padecer TEV poscirugía⁽¹⁹³⁾. Estudios enfocados en el TEV en otras especialidades ortopédicas, como columna y pie y tobillo, han encontrado que presentar antecedentes de TEV aumenta el riesgo postoperatorio de padecer un TEV. Con los datos del NSQIP, McLynn *et al.* investigaron la caracterización de los factores de riesgo de TEV después del tratamiento electivo de cirugía de columna⁽²⁰¹⁾. Mediante el uso de análisis de regresión logística multivariante, los autores encontraron una asociación significativa entre antecedentes de TEV anterior y TEV postoperatorio. De manera similar, Heijboer *et al.* estudiaron el TEV tras la cirugía ortopédica realizada por debajo de la rodilla y determinaron que los antecedentes de TEV eran un factor de riesgo significativo⁽¹⁹⁹⁾. La historia de TEV también ha sido asociada con un aumento de la tasa de TEV después de procedimientos artroscópicos de miembro superior e inferior⁽²⁰²⁻²⁰⁴⁾, aunque la incidencia de TEV en estos procedimientos sea baja.

Se acepta que una historia previa de TEV se asocia con un mayor riesgo de TEV, aunque es difícil validarlo a través de un ensayo controlado aleatorizado, puesto que los pacientes con antecedentes de TEV generalmente se excluyen de estos estudios. Sin embargo, la gran cantidad de datos retrospectivos tanto institucionales como de bases de datos nacionales de pacientes demuestra la importante asociación entre los dos eventos. Las herramientas de estratificación del riesgo validadas externamente incluyen los antecedentes de TEV en sus cálculos. Es esencial considerar la historia de TEV cuando se toman decisiones sobre la prevención del TEV postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía ortopédica^(193,205).

Leanne Ludwick, Noam Shohat

Referencias

188. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
189. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
190. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism. JAMA Netw Open. 2019 May 3;2(5):e193690.
191. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DAJ Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010 Feb;251(2):344-50.
192. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):9-16.
193. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
194. Charen DA, Qian ET, Hutzler LH, Bosco JA. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. Bull Hosp Jt Dis (2013). 2015 Jul;73(3):198-203.
195. Mementsoudis SG, Besculides MC, Gaber L, Liu S, González Della Valle A. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study [SICOT]. Int Orthop. 2009 Dec;33(6):1739-45.
196. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Feb 10;16(1):24.
197. Cloney M, Dhillon ES, Roberts H, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Predictors of Readmissions and Reoperations Related to Venous Thromboembolic Events After Spine Surgery: A Single-Institution Experience with 6869 Patients. World Neurosurg. 2018 Mar;111:e91-7.
198. Brambilla S, Ruosi C, La Maida GA, Caserta S. Prevention of venous thromboembolism in spinal surgery. Eur Spine J. 2004 Feb;13(1):1-8.
199. Heijlboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, DiGiovanni CW. Incidence and Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism After Orthopaedic Below-knee Surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2019 May 15;27(10):e482-90.
200. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
201. McLynn RP, Díaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, et al. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. Spine J. 2018 Jun;18(6):970-8.
202. Bushnell BD, Anz AW, Bert JM. Venous thromboembolism in lower extremity arthroscopy. Arthroscopy. 2008 May;24(5):604-11.
203. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? J Shoulder Elbow Surg. 2014 Oct;23(10):1481-4.
204. Krych AJ, Sousa PL, Morgan JA, Levy BA, Stuart MJ, Dahm DL. Incidence and Risk Factor Analysis of Symptomatic Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy. Arthroscopy. 2015 Nov;31(11):2112-8.
205. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838052.

Pregunta 7: ¿El tipo (trombosis venosa profunda –TVP– vs. embolia pulmonar –EP–) o el tiempo (antiguo frente a reciente) del tromboembolismo venoso (TEV) anterior influye en el riesgo de TEV posterior a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: si bien parece una suposición razonable que los pacientes con antecedentes de TEV tienen un mayor riesgo de TEV postoperatorio, hay poca bibliografía de alta calidad científica disponible sobre el efecto del tipo o el momento del TEV anterior sobre el riesgo de TEV posterior.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,60%; en desacuerdo: 3,45%; abstención: 2,96% (consenso fuerte).

Justificación: los pacientes operados presentan un mayor riesgo de padecer un TEV⁽²⁰⁶⁻²¹⁵⁾. Revisiones sistemáticas, opiniones consensuadas, metaanálisis y experiencias personales sugieren que los pacientes con antecedentes de TEV tienen mayor riesgo de padecer un TEV tras un procedimiento quirúrgico ortopédico^(206-210,213,216). Según una revisión sistemática, estos pacientes tienen hasta 6 veces más probabilidades de desarrollar un TEV sintomático después de una artroplastia articular total (ATA) y presentan un mayor porcentaje de ingreso⁽²¹⁷⁾. Lamentablemente, se dispone de pocos datos de alta calidad científica específicamente para pacientes con antecedentes de TEV, ya que la mayoría de los ensayos prospectivos que evalúan la profilaxis del TEV excluyen a los pacientes con antecedentes de TEV^(218,219).

No hay evidencia concreta que sugiera si el intervalo de tiempo o el tipo de TEV previo afecta al riesgo de posteriores TEV después de procedimientos quirúrgicos ortopédicos. Uno de los estudios más amplios de pacientes ortopédicos con antecedentes de TEV encontró que la tromboprofilaxis multimodal era efectiva, pero no analizaron el riesgo relativo de TEV subsiguiente originado por coágulos remotos *versus* recientes, o TVP vs. EP⁽²²⁰⁾. Un gran estudio retrospectivo de Ahmed *et al.* demostró que los antecedentes de TEV se asociaban significativamente con TEV postoperatorio, pero no recogió el tipo o el momento de aparición del TEV anterior⁽²²⁴⁾. Un estudio en pacientes no quirúrgicos con un TEV anterior demostró un mayor riesgo de TEV recurrente a medida que pasaba el tiempo. En este estudio, el riesgo de TEV recurrente fue del 17,5% después de 2 años, del 24,6% después de 5 años y del 30,3% a los 8 años⁽²²¹⁾. Un estudio reciente evaluó la profilaxis del TEV estratificada por riesgo e incluyó pacientes con antecedentes de TEV en su cohorte de alto riesgo, pero no informó sobre si los pacientes

tenían antecedentes de TVP o EP⁽²²²⁾. Dada la falta de datos sobre el tema, no es posible responder a la pregunta de si los antecedentes de TVP y/o EP, y el momento de aparición de estos eventos de TEV (remoto o reciente) definitivamente influyen en el riesgo de TEV posterior tras una cirugía ortopédica. Sería preciso realizar estudios científicos que aborden directamente la cuestión de cómo el tipo y el momento del TEV anterior afectan al riesgo de TEV posterior después de una cirugía ortopédica.

Brendan Gleason, Camilo Restrepo, William J. Hozack

Referencias

206. Haas S. Recommendations for prophylaxis of venous thromboembolism: International Consensus and the American College of Chest Physicians Fifth Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jul;6(4):314-20.
207. Haas S. Prevention of venous thromboembolism: recommendations based on the International Consensus and the American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Jul;7(3):171-7.
208. Prandoni P, Sabbion P, Tanduo C, Errigo G, Zanon E, Bernardi E. Prevention of venous thromboembolism in high-risk surgical and medical patients. *Semin Vasc Med*. 2001;1(1):61-70.
209. Heit JA. Low-molecular-weight heparin: the optimal duration of prophylaxis against postoperative venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Res*. 2001 Jan 1;101(1):V163-73.
210. Krotenberg R. Current recommendations for extended out-of-hospital thromboprophylaxis following total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004 Apr;33(4):180-4.
211. Hull RD, Pineo GF. Extended prophylaxis against venous thromboembolism following total hip and knee replacement. *Haemostasis*. 1999 Dec;29(Suppl 51):23-31.
212. Berliner S, Shapira I. [Arthroscopy, deep vein thrombosis and pulmonary embolism]. *Harefuah*. 2008 Oct;147(10):779-80: 838. Hebrew.
213. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
214. Ahmed O, Kim YJ, Patel MV, Luu HH, Scott B, Cohen K. Efficacy and Safety of Mechanical IVC Filtration for Preventing Pulmonary Embolism in High-Risk Orthopedic Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2586-90.
215. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jan;38:310-4.
216. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res*. 2020 May;189:13-23.
217. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1758-64.
218. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-8.
219. Sharrock NE, González Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mor-

tality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Mar;466(3):714-21.

220. González Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2020 Jul;102-B(7_Suppl_B)(Suppl_B):71-7.
221. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrheil C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017 Sep;20(3):135-40.
222. Peng HM, Chen X, Wang YO, Bian YY, Feng B, Wang W, et al. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis after Total Joint Arthroplasty: Low Molecular Weight Heparins and Sequential Aspirin vs Aggressive Chemoprophylaxis. *Orthop Surg*. 2021 Feb;13(1):260-6.

Pregunta 8: ¿Los pacientes con un diagnóstico de infección (local o sistémica) sometidos a procedimientos ortopédicos tienen un riesgo elevado de padecer un tromboembolismo venoso (TEV) posquirúrgico?

Respuesta/Recomendación: pacientes con infecciones que se someten a procedimientos ortopédicos tienen un mayor riesgo de TEV postoperatorio. No se ha demostrado la relación con presentar una infección local.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,07%; en desacuerdo: 2,46%; abstención 2,46% (consenso fuerte).

Justificación: la incidencia de TEV después de una cirugía musculoesquelética en pacientes diagnosticados de infección no ha sido bien estudiada en la literatura⁽²²³⁾. Grimnes *et al.* encontraron que la hospitalización por una infección aguda era un fuerte desencadenante de TEV, aumentando el riesgo de padecerlo 20 veces⁽²²⁴⁾. Otros estudios apoyaron esta conclusión mostrando que la hospitalización con casos de infección fue un factor de riesgo independiente para TEV⁽²²⁵⁻²²⁸⁾. Amaro *et al.*⁽²²⁸⁾ realizaron un estudio sobre la relación entre la proteína C reactiva (PCR) y la prevalencia de TEV en una población de pacientes pediátricos con infección musculoesquelética (IME) y demostraron que la tasa de TEV en niños con IME fue marcadamente elevada en comparación con los niños hospitalizados sin infección asociada. Cada 20 mg/L de aumento de la PCR máxima se asocia con un aumento del riesgo del 29% de trombosis ($p < 0,001$). La PCR máxima y total eran fuertes predictores de trombosis⁽²²⁸⁾. Baker *et al.* informaron que la cirugía por infección era el procedimiento con mayor tasa de TEV (1,2%) en una cohorte de 14.776 cirugías ortopédicas pediátricas⁽²²⁹⁾. Bokshan *et al.*, en un estudio sobre factores de riesgo, revisaron la existencia de trombosis venosa profunda (TVP) o de embolia pulmonar (EP) tras la reconstrucción del

ligamento cruzado anterior en 9.146 casos y encontraron que la presencia de infección de la herida estaba asociada con un mayor riesgo de desarrollar TEV⁽²³⁰⁾. Parvizi *et al.*, en un estudio sobre el modelo de riesgo individualizado para TEV, utilizaron los datos de la National Inpatient Sample (NIS) e identificaron 1.721.806 pacientes sometidos a artroplastia total articular (ATA), entre los cuales 15.775 (0,9%) desarrollaron TEV tras la artroplastia. Identificaron todos los predictores independientes de TEV tras una ATA y determinaron el peso de cada factor. La sepsis sistémica era uno de los predictores de riesgo de EP con una puntuación más alta⁽²³¹⁾.

En un metaanálisis reciente que incluía 672.495 prótesis totales de hombro y codo, Kunutsor *et al.* encontraron una asociación estadísticamente significativa de presentar un TEV y padecer una infección del tracto urinario⁽²³²⁾.

La patogenia del TEV en casos de infección ha sido vinculada a la activación de neutrófilos y la liberación de redes extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* -NET-) a través de un proceso llamado NETosis⁽²³³⁾. Si bien es eficaz para la eliminación de bacterias, la respuesta inmunitaria innata podría también desencadenar trombosis vascular⁽²³³⁾. La infección contribuye a la patogenia del TEV al acelerar los efectos de la inmovilización⁽²³⁴⁾. La presencia de bacteriemia (ya sea adquirida en la comunidad o adquirida en el hospital) está asociada con un mayor riesgo de TEV⁽²³⁵⁻²³⁷⁾. Kaplan *et al.* encontraron que la inflamación sistémica en el entorno en la sepsis predispone de manera única a los pacientes a presentar un TEV⁽²³⁸⁾.

Un estudio de cohortes basado en la población nacional en China encontró que el riesgo de desarrollar TVP era 2,49 veces mayor en pacientes con osteomielitis crónica⁽²³⁹⁾. Las infecciones perioperatorias se asociaron con un mayor riesgo de TEV en pacientes operados de artroplastia total de cadera (ATC) y artroplastia total de rodilla (ATR)^(240,241). Varios estudios informaron que pacientes con un diagnóstico subyacente de infección que se sometieron a procedimientos ortopédicos presentaban un mayor riesgo de TEV^(223,242-244).

Bodapati *et al.* estudiaron diferencias en los resultados a los 30 días, incluyendo las complicaciones postoperatorias en la ATR de revisión (revisiones por infección y revisiones por causas no infecciosas). Compararon 162.981 ATR primarias con 12.780 ATR de revisión, de los cuales 2.196 se realizaron por infección articular periprotésica (IAP). Encontraron un mayor riesgo de morbilidad a corto plazo y mortalidad, incluyendo una tasa más alta de TEV, en pacientes que se sometieron a una revisión del implante por infección. La incidencia de

TEV fue del 0,85% en revisiones no infecciosas y del 1,37% en revisiones por infección⁽²⁴²⁾. Courtney *et al.*, en un estudio sobre la incidencia de TEV en ATC de revisión en los primeros 30 días tras la cirugía, revisaron a 74.405 pacientes y 7.566 casos de revisión, descubriendo que, aunque la ATC de revisión solo no fue un factor de riesgo independiente para TVP y EP en comparación con la ATC primaria, los pacientes sometidos a un procedimiento de artroplastia por infección tenían mayor riesgo de TEV (tiempo de operación > 3 horas y edad > 70 años)⁽²⁴³⁾.

A pesar de las pocas publicaciones a favor de la relación entre infección y tasa de TEV, hay algunas que extraen conclusiones diferentes a las enunciadas previamente. Boylan *et al.*, en un estudio en el que comparan la tasa de TEV en la cirugía de revisión y la ATR primaria analizaron 208.954 primarias y 16.630 revisiones y estudiaron la incidencia de TEV a los 30 y 90 días postoperatorios. Descubrieron que el riesgo de TEV era menor para ATR de revisión en comparación con ATR primaria⁽²⁴⁵⁾. En el estudio no se excluyeron las revisiones por casos de infección. Georgopoulos *et al.*, en otro estudio de 143.808 ingresos de niños para ser intervenidos de cirugía programada, encontraron que el porcentaje general de TEV era del 0,05%. Vieron que el TEV ocurría con mayor frecuencia en casos de edad avanzada, determinados tipos de ingreso, diagnósticos de patologías metabólicas, obesidad y/o síndromes, y complicaciones de dispositivos implantados y/o de procedimientos quirúrgicos. No encontraron que la infección fuera un factor que originara aumento de la incidencia de padecer un TEV⁽²⁴⁶⁾.

En ausencia de evidencia concreta, la opinión de este grupo de trabajo es que los pacientes con sepsis sistémica sometidos a intervenciones quirúrgicas ortopédicas presentan un mayor riesgo de tener un TEV. La relación entre infecciones locales (como infección del tracto urinario), IAP, etc., y el riesgo de TEV subsiguiente permanece desconocida.

Mohammad T. Ghazavi, Asep Santos,
Francesco Zambianchi, Fabio Catani

Referencias

223. Bass AR, Zhang Y, Mehta B, Do HT, Russell LA, Sculco PK, Goodman SM. Periprosthetic Joint Infection Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism Following Revision Total Knee Replacement: An Analysis of Administrative Discharge Data. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 Jul 21;103(14):1312-8.
224. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 Dec 21;2(1):85-92.
225. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thrombo-

- embolism? A Population-Based, Case-Control Study. *Am J Med.* 2018 Mar;131(3):307-16.e2.
226. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med.* 2012 Jun;271(6):608-18.
 227. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res.* 2017 Mar;151:74-8.
 228. Amaro E, Marvi TK, Posey SL, Benvenuti MA, An TJ, Dale KM, et al. C-Reactive Protein Predicts Risk of Venous Thromboembolism in Pediatric Musculoskeletal Infection. *J Pediatr Orthop.* 2019 Jan;39(1):e62-7.
 229. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30-day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Mar;24(3):196-206.
 230. Bokshan SL, DeFroda SF, Panarello NM, Owens BD. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolus Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018 Jun 21;6(6):2325967118781328.
 231. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
 232. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res.* 2020 May;189:13-23.
 233. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016 Jun 27;7:236.
 234. Frasson S, Gussone G, Di Micco P, Barba R, Bertoletti L, Núñez MJ, et al. RIETE Investigators. Infection as cause of immobility and occurrence of venous thromboembolism: analysis of 1635 medical cases from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Apr;41(3):404-12.
 235. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schønheyder HC, Thomsen RW, Baron JA, Nielsen H. Venous thromboembolism after community-acquired bacteraemia: a 20-year Danish cohort study. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86094.
 236. Mejer N, Westh H, Schønheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, Benfield T; Danish Staphylococcal Bacteraemia Study Group. Increased risk of venous thromboembolism within the first year after *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a nationwide observational matched cohort study. *J Intern Med.* 2014 Apr;275(4):387-97.
 237. Wilson DIB R, Chaffari AM, Hachem RY, Yuan Y, Dandachi D, Raad II. Catheter-Related *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Oct 1;5(10):ofy249.
 238. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015 Nov;148(5):1224-30.
 239. Lin TY, Chen YG, Huang WY, Lin CL, Peng CL, Sung FC, Kao CH. Association between chronic osteomyelitis and deep-vein thrombosis. Analysis of a nationwide population-based registry. *Thromb Haemost.* 2014 Sep 2;112(3):573-9.
 240. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for hip joint replacement surgery. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:1-7.
 241. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep.* 2020 Dec 31;10(1):22440.
 242. Boddapati V, Fu MC, Mayman DJ, Su EP, Sculco PK, McLawhorn AS. Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Is Associated With Increased Postoperative Morbidity and Mortality Relative to Noninfectious Revisions. *J Arthroplasty.* 2018 Feb;33(2):521-6.
 243. Courtney PM, Boniello AJ, Levine BR, Sheth NP, Paprosky WG. Are Revision Hip Arthroplasty Patients at Higher Risk for Venous Thromboembolic Events Than Primary Hip Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty.* 2017 Dec;32(12):3752-6.
 244. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Outcomes following Revision Total Knee Arthroplasty Septic versus Aseptic Failure: A National Propensity-Score-Matched Comparison. *J Knee Surg.* 2021 Sep;34(11):1227-36.
 245. Boylan MR, Perfetti DC, Kapadia BH, Delanois RE, Paulino CB, Mont MA. Venous Thromboembolic Disease in Revision vs Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017 Jun;32(6):1996-9.
 246. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jan;36(1):101-9.

Pregunta 9: ¿La presencia de varices superficiales y/o la trombosis de las extremidades inferiores aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas?

Respuesta/Recomendación: la presencia de varices aumenta 3 veces el riesgo de padecer un TEV postoperatorio en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores (asociación fuerte). Una historia previa de trombosis venosa superficial (TVS) aumenta el riesgo de TEV postoperatorio en 5-10 veces en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de las extremidades inferiores (asociación limitada). La TVS aguda aumenta aún más el riesgo de TEV y los procedimientos quirúrgicos ortopédicos electivos deben posponerse al menos 3 meses tras la TVS aguda si es posible (asociación limitada).

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,10%; en desacuerdo: 0,98%; abstención 3,92% (consenso fuerte).

Justificación: existe una fuerte asociación entre las venas varicosas (VV) y el TEV en la población general. Las VV se asocian con un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) de 5 a 7 veces y de embolia pulmonar (EP) de 1,7 veces^(247,248). Las VV son uno de los factores de riesgo más comunes de TEV en pacientes quirúrgicos y en procedimientos no ortopédicos⁽²⁴⁹⁻²⁵⁴⁾. Las VV están incluidas en el modelo de Caprini para la evaluación de riesgos de padecer un TEV postoperatorio⁽²⁵⁵⁾, así como en el *VTEstimator*⁽²⁵⁶⁾.

La presencia de VV puede aumentar el riesgo de TEV tras cirugía ortopédica mayor en una media variable de 1,5 a 15 veces. Tres grandes estudios de bases de datos evaluaron el riesgo de presentar VV y encontraron que un 0,2-0,3% de la cohorte las presentaba. Esta incidencia es baja comparada con la prevalencia poblacional, que es del 19%⁽²⁵⁷⁾. El estudio de Parvizi et al., que analizó 1,7 millones de pa-

cientes con prótesis articular en los EE.UU., encontró una *odds ratio* (OR) de TEV de 1,53 para pacientes con VV, lo que hizo que los autores incluyeran tener VV en su herramienta de evaluación de riesgos de padecer un TEV⁽²⁵⁶⁾.

Fuji *et al.* buscaron factores de riesgo de TEV en 37.000 pacientes japoneses sometidos a cirugía ortopédica de las extremidades inferiores y demostraron que la presencia de VV aumentaba el riesgo de EP—OR: 10,9; intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,5-47,5—y TVP (OR: 3,3; IC 95%: 0,8-13,3)⁽²⁵⁸⁾. En el proyecto de artroplastia escocés se incluyeron 109.223 pacientes y se notificó un mayor riesgo de TVP tras artroplastia total de cadera (ATC) en pacientes con VV⁽²⁵⁹⁾. La tasa de TVP fue del 0,8% en pacientes que previamente habían sido sometidos a cirugía de VV y aquellos sin diagnóstico previo de VV frente al 3,1% del grupo con VV no tratadas. No había diferencias significativas en los porcentajes de EP después de la ATC y ni en TVP o EP tras una artroplastia total de rodilla (ATR) en pacientes con VV, VV tratada o sin antecedentes de VV. Estudios observacionales prospectivos encontraron un aumento del riesgo de padecer un TEV si se tenía VV, aunque la mayoría de los estudios incluyeron relativamente pocos pacientes con VV. Markovic-Denic *et al.* estudiaron 499 pacientes con ATC y ATR, y encontraron un aumento del riesgo de padecer un TEV (OR: 3,1; IC 95%: 1,03-9,5) en pacientes con VV⁽²⁶⁰⁾. En pacientes asiáticos sometidos a cirugía ortopédica mayor sin tromboprofilaxis y con VV, el 4,3% de 2.420 pacientes presentaron un TEV, aumentando el riesgo de TEV en 3,6 veces (IC 95%: 1,2-1,06)⁽²⁶¹⁾. Un metaanálisis de Zhang *et al.* encontró que la presencia de VV se asoció con un riesgo 2,7 veces mayor (IC 95%: 1,1-7,1) de padecer TEV tras ATC y/o ATR⁽²⁶²⁾.

Otro metaanálisis realizado por Tan *et al.* halló una elevación del riesgo de 3,1 veces (IC 95%: 1,1-8,5) después del tratamiento quirúrgico de las fracturas por debajo de la articulación de la cadera en presencia de VV⁽²⁶³⁾. En la artroscopia de rodilla, la incidencia de TEV postoperatorio sintomático es baja (0,1-0,25%) y no se encontró asociación con VV^(264,265). No hay consenso sobre la necesidad de realizar un tratamiento quirúrgico previo de las VV para reducir el riesgo de TEV postoperatorio. Con evidencia científica limitada se sugiere que los pacientes con VV tratadas pueden normalizar su riesgo de TEV después de una ATC y/o ATR^(259,266). Este riesgo puede ser mitigado por la profilaxis del TEV, aunque los estudios actuales sobre profilaxis del TEV en cirugía ortopédica no han analizado la eficacia de las medidas preventivas en este pequeño subgrupo de pacientes con VV y, por lo tanto, no se puede sacar una conclusión en firme. La intervención de las VV

puede aumentar el riesgo de TEV por sí mismo⁽²⁶⁷⁾ y el riesgo de una EP sintomática sigue siendo elevado en las primeras 18 semanas tras la cirugía⁽²⁶⁸⁾. El intervalo de tiempo mínimo de espera entre la intervención quirúrgica de las VV y la cirugía ortopédica no ha sido determinado; parece prudente diferir la cirugía electiva de reemplazo articular al menos 3 meses.

La TVS es un proceso inflamatorio que obstruye las venas superficiales de las extremidades inferiores y puede extenderse a las venas profundas y conducir a una EP. La TVS provocada por lesión química y mecánica de la pared vascular, como la agresión quirúrgica, suele ser un proceso benigno y autolimitado⁽²⁶⁹⁾. La TVS espontánea se considera una enfermedad autolimitada benigna, pero se ha demostrado que está asociada con un riesgo de TVP y EP concomitantes en un 18 y un 7% de pacientes no operados⁽²⁷⁰⁾. La trombosis superficial es más probable que afecte a pacientes con VV, que representan hasta el 90% de todos los casos de TVS⁽²⁷¹⁾. El trombo generalmente se propaga en las venas profundas a través de las uniones de la vena safena y/o las venas perforantes⁽²⁷²⁾. Hasta el 42% de todos los pacientes tienen una TVP que no es contigua a la TVS, especialmente en la extremidad contralateral en el 17% de los casos, lo que sugiere que la TVS puede ser un indicador subyacente de padecer una trombofilia⁽²⁷²⁻²⁷³⁾. El riesgo de TEV es mayor durante los primeros 3 meses después del diagnóstico, pero sigue siendo significativamente más elevado en comparación con los controles incluso a los 5 años⁽²⁷⁴⁾. La evidencia científica sugiere la existencia de una trombofilia subyacente que requiere anticoagulación previa a la cirugía electiva, aunque la duración del tratamiento y el periodo de aumento del riesgo de TEV no se han establecido. En la práctica, puede ser preferible diferir la cirugía ortopédica electiva al menos 3 meses desde el momento del diagnóstico de TVS. En pacientes con VV y antecedentes de TVS, la extirpación de varicosidades antes de la cirugía ortopédica podría ser considerada⁽²⁷⁵⁾. Una historia previa de TVS es un factor de riesgo independiente para futuras TVP o EP⁽²⁷⁴⁾. La TVS recurrente se asocia con un riesgo 2,3-2,5 veces mayor de TEV posterior^(276,277). El riesgo de recurrencia de TEV es equivalente a la TVP proximal posterior⁽²⁷⁸⁾, con una OR de 5,5 (IC 95%: 4,8-6,4) en comparación con los controles⁽²⁷⁹⁾. El riesgo de TEV aumentó en 9,3 veces cuando se combina con un factor de riesgo trombótico leve adicional, en 31,4 veces cuando se combina con un factor de riesgo fuerte y en 42,5 veces (IC 95%: 10-118) si se asocia a cirugía⁽²⁷⁹⁾.

En la cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, el aumento estimado del riesgo de padecer un TEV es de 5 a 10 veces en pacientes con antecedentes de TVS espontánea^(262,263). En el modelo de evaluación de riesgos de Caprini, versión 2010⁽²⁸⁰⁾, se debe evaluar la historia previa de TVS y la presencia de VV para calcular el riesgo individual de padecer un TEV postoperatorio.

Andrew J. Hughes, Dheenadhayalan Jayaramaraju, Svetlana A. Bozhkova, Aleksandar R. Lešić, Nagashree Vasudeva, Alina Kasimova, Velmurugesan P. Sundaram, Jaimeo Ahn, Chad A. Krueger

Referencias

247. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engesser P, Achankeng EN, Szecsenyi J, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa*. 2012 Sep;41(5):360-5.
248. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, et al. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *JAMA*. 2018 Feb 27;319(8):807-17.
249. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg*. 1970 Oct;120(4): 527-30.
250. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
251. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
252. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, El-dor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDE-NOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jun;14(4):341-6.
253. Oger E, Leroy C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, Mottier D. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration*. 1997;64(5):326-30.
254. Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, Grolleau JY. [Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients in internal medicine: case-control study of 150 patients]. *Rev Med Interne*. 2002 Nov;23(11):910-8. French.
255. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344-50.
256. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
257. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6):971-6.
258. Fuji T, Akagi M, Abe Y, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database. *J Orthop Surg Res*. 2017 Apr 4;12(1):55.
259. Dua A, Neiva S, Sutherland A. Does previous varicose vein surgery alter deep vein thrombosis risk after lower limb arthroplasty? *Orthop Surg*. 2012 Nov;4(4):222-6.
260. Markovic-Denic L, Zivkovic K, Lesic A, Bumbasirevic V, Dubljanin-Raspovic E, Bumbasirevic M. Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study. *Int Orthop*. 2012 Jun;36(6):1299-305.
261. Leizorovicz A, Turpie AGG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A; SMART Study Group. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost*. 2005 Jan;3(1):28-34.
262. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
263. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1359-71.
264. Degen RM, Lebedeva Y, Birmingham TB, Marsh JD, Getgood AMJ, Giffin JR, et al. Trends in knee arthroscopy utilization: a gap in knowledge translation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Feb;28(2):439-47.
265. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):714-20.
266. Quarto G, Amato B, Benassai G, Apperti M, Sellitti A, Sivero L, Furino E. Prophylactic GSV surgery in elderly candidates for hip or knee arthroplasty. *Open Med (Wars)*. 2016 Nov 19;11(1):471-6.
267. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg*. 2012 Jun;255(6):1093-9.
268. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, et al. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1126-32.
269. Kalodiki E, Stvirtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol*. 2012 Jun;31(3):203-16.
270. Di Minno MND, Ambrosio P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):964-72.
271. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. [Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients]. *J Mal Vasc*. 2001 Feb;26(1):16-22. French.
272. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4):218-24.
273. Quéré I, Leizorovicz A, Galanau JP, Presles E, Barrellier MT, Becker F, et al; Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) Study Investigators. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg*. 2012 Oct;56(4):1032-8.e1.
274. Cannegieter SC, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Dekkers OM, Pedersen L, Vandenbroucke JP, Sørensen HT. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood*. 2015 Jan 8;125(2):229-35.
275. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82.
276. Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:117-9.
277. Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T, et al. Management and Outcomes of Patients

with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Aug;62(2):241-9.

278. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, Kahn SR, Genty C, Terrisse H, et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2017 Jun;15(6):1123-31.
279. Roach REJ, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. Blood. 2013 Dec 19;122(26):4264-9.
280. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschiy PR, Dreszer G, Hoxworth RE, Kallianen LK, Wilkins EG. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. Plast Reconstr Surg. 2012 Aug;130(2):343-53.

Pregunta 10: (A) ¿Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer un tromboembolismo venoso (TEV)? (B) Si es así, ¿deberían detenerse antes de realizar intervenciones quirúrgicas ortopédicas?

Respuesta/Recomendación: la incidencia de TEV postoperatorio aumenta en mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO), en comparación con las mujeres que no. No se recomienda el cese en todas las usuarias. Sin embargo, el uso de ACO debe tenerse en cuenta al evaluar el estado del paciente y el riesgo estimado del procedimiento y, por lo tanto, establecer una base para tomar decisiones sobre la tromboprofilaxis.

Fuerza de la recomendación: (A) fuerte; (B) limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,66%; en desacuerdo: 1,94%; abstención: 3,40% (consenso fuerte).

Justificación: está bien establecido que las mujeres que usan ACO tienen un mayor riesgo de TEV en comparación con las mujeres que no lo usan. En general, su riesgo es de 3 a 4 veces mayor, pero, considerando que el riesgo absoluto de TEV en mujeres premenopáusicas es bajo (1 de cada 10.000 mujeres por año), esto no conduce a un riesgo sustancialmente alto (~3-4 por 10.000 por año; 0,03-0,04% por año)^(281,282). Se sabe que el riesgo de TEV aumenta tras una cirugía ortopédica, influyendo también: la presencia o ausencia de factores de riesgo relacionados con el paciente, la duración del procedimiento, la cantidad de tejido dañado y la duración de la inmovilización. El riesgo de TEV es menor, por ejemplo, después de una artroscopia de rodilla (~0,8% en los siguientes 3 meses) que tras una prótesis total de rodilla (~1,5-2%)^(283,284). La pregunta sobre si el riesgo de TEV aumenta adicionalmente en mujeres que se someten a cirugía ortopédica y toman ACO en comparación con mujeres que se sometieron a la misma cirugía pero que no usan anticonceptivos hormona-

les ya ha sido estudiada anteriormente. La mayoría de estos estudios confirman un mayor riesgo de estas mujeres para todo tipo de cirugía. Maletis *et al.* realizaron un estudio de cohortes retrospectivo de artroscopías de rodilla electivas empleando la base de datos administrativa de una gran organización de mantenimiento de la salud. Sobre la base de los códigos de procedimiento de la modificación clínica de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 9 (International Classification of Diseases –ICD-9–), identificaron 20.770 pacientes operados de rodilla. Se encontró que la incidencia de TEV en mujeres era más alta si se les había recetado ACO (0,63%) que si no (0,30%)⁽²⁸⁵⁾. En otro análisis de una muestra de 65.000 mujeres de entre 16 y 40 años sometidas a una artroscopia de rodilla o a cirugía del ligamento cruzado anterior (LCA), Traven *et al.* encontraron que aquellas que tomaban ACO presentaban un riesgo 2 veces mayor de padecer un TEV⁽²⁸⁶⁾. Van Adrichem *et al.* realizaron un gran estudio de casos y controles analizando la aparición de TEV en pacientes tras artroscopia de rodilla y encontraron que el riesgo en las mujeres que usaban ACO era 13 veces mayor⁽²⁸⁷⁾.

En pacientes sometidos a cirugía de pie y tobillo, Richey *et al.* realizaron un estudio de cohorte observacional retrospectivo de 22.486 adultos en los que se encontró que la incidencia de TEV era del 0,9% e identificaron 4 factores de riesgo para padecer un TEV, entre los cuales estaba la terapia hormonal o ACO, aumentando el riesgo en 8,9 veces⁽²⁸⁸⁾. Sin embargo, en la cirugía artroscópica del hombro, Stone *et al.*, tras evaluar a 924 pacientes mujeres, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de TEV en pacientes que toman vs. que no toman ACO: 2 (0,22%) frente a 150 (0,57%), respectivamente; $p = 0,2$. Tal vez, el hecho de que la relación no haya sido significativa se deba al pequeño tamaño de la muestra (poder insuficiente)⁽²⁸⁹⁾. En artroscopia de cadera, Khazi *et al.* identificaron 9.477 pacientes, siendo la incidencia de TEV a los 90 días del 1,14%. El análisis multivariable identificó varios factores de riesgo de TEV en estos pacientes, pero el uso de ACO no fue uno de ellos y esto puede atribuirse probablemente al pequeño tamaño muestral⁽²⁹⁰⁾.

Ante estos hallazgos, la pregunta que nos hacemos es cómo reducir el riesgo de presentar un TEV en las mujeres que toman ACO y que necesitan someterse a cirugía ortopédica electiva. Una solución sería aconsejarles que dejen de tomar este tratamiento por un par de semanas o meses, hasta que el riesgo de TEV originado por el procedimiento quirúrgico desapareciera. Si asumimos los riesgos descritos por Maletis *et al.* como base (es decir, 0,63% con y 0,30% sin ACO)⁽²⁸⁵⁾, tendríamos que dejar a 303 –100/(0,63-0,30)– mujeres sin tratamiento con ACO para prevenir un TEV (número

ro necesario a tratar). Al cesar la ingesta de ACO, puede aparecer un embarazo no planeado. Siguiendo esta línea, Dale *et al.* estudiaron a 78 mujeres sanas a las que suspendieron los ACO antes de la cirugía ortopédica electiva y obtuvieron 5 embarazos en 73 mujeres, siendo la tasa de embarazo del 6,8%⁽²⁹¹⁾. Si aplicamos esta tasa obtenida en el estudio previo al cálculo anterior, ocurrirían unos 21 embarazos (6,8% de 303 mujeres) en un intento de prevenir un episodio de TEV. Incluso si se pudiera reducir la tasa de embarazo, esto no parece una opción viable. Un enfoque alternativo sería cuantificar el riesgo de TEV individual en función del riesgo asociado con el procedimiento y otros factores de riesgo quirúrgico, en combinación con la presencia o ausencia de factores de riesgo relacionados con el paciente, de los cuales la ingesta de ACO sería uno. Varios estudios han demostrado que el riesgo aumenta con el número total de factores de riesgo presentes (como edad avanzada, mayor índice de masa corporal –IMC–, antecedentes familiares, presencia de otras comorbilidades, etc.)^(292,293). Se ha desarrollado un sistema de puntuación reciente para estimar el riesgo de TEV de un individuo tras una artroscopia de rodilla (Leiden-Thrombosis Risk Prediction for Patients after Knee Arthroscopy –L-TRIIP[ascopia]–)⁽²⁹⁴⁾. La trombo profilaxis dirigida según el riesgo del paciente sería entonces el siguiente paso a analizar, pero se necesitan más estudios adicionales.

Stephen L. Kates, Eduardo A. Salvati, Lars G. Johnsen

Referencias

281. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, Monreal M; RIETE Investigators; Findings from the RIETE Registry. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. *Thromb Haemost.* 2009 Mar;101(3):478-82.
282. Rathbun S. Venous thromboembolism in women. *Vasc Med.* 2008 Aug;13(3): 255-66.
283. Van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, et al.; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):515-25.
284. Özcan M, Erem M, Turan FN. Symptomatic Deep Vein Thrombosis Following Elective Knee Arthroscopy Over the Age of 40. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619852167.
285. Maleitis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):714-20.
286. Traven SA, Farley KX, Gottschalk MB, Goodloe JB, Woolf SK, Xerogeanes JW, Slone HS. Combined Oral Contraceptive Use Increases the Risk of Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Analysis of 64,165 Patients in the Truven Database. *Arthroscopy.* 2021 Mar;37(3):924-31.
287. Van Adrichem RA, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Canegietter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015 Aug;13(8):1441-8.
288. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schubert JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism

- Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int.* 2019 Jan;40(1):98-104.
289. Stone AV, Agarwalla A, Gowd AK, Jacobs CA, Macalena JA, Lezniak BP, et al. Oral Contraceptive Pills Are Not a Risk Factor for Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Arthroscopic Shoulder Surgery. *Orthop J Sports Med.* 2019 Jan 28;7(1):2325967118822970.
290. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy.* 2019 Aug;35(8):2380-4.e1.
291. Dale O, Skjeldstad FE, Rossvoll I. A prospective study of fertility and outcome of pregnancy after discontinuation of oral contraception in relation to elective orthopedic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Aug;73(7):567-9.
292. Sonnevli K, Bergendal A, Adami J, Lärfors G, Kieler H. Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):164-9.
293. Westhoff CL, Yoon LS, Tang R, Pulido V, Eisenberger A. Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Reproductive Age Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2016 Jan;25(1):63-70.
294. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Bucciarelli P, Martinelli I, et al. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRIIP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. *PLoS Med.* 2015 Nov 10;12(11):e1001899; discussion:e1001899.

Pregunta 11: ¿Puede la terapia hormonal oral, utilizada para el tratamiento del cáncer, aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos? Si es así, ¿debería suspenderse antes de la cirugía?

Respuesta/Recomendación: la terapia hormonal usada en el tratamiento del cáncer, como el tamoxifeno, aumenta el riesgo de TEV en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos. Sugierimos que se suspenda al menos 7 días antes de la cirugía, siendo necesario un enfoque individualizado basado en los factores de riesgo y el asentamiento clínico (tipo de cáncer, etc.).

Fuerza de la recomendación: débil.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,08%; en desacuerdo: 2,97%; abstención: 4,95% (consenso fuerte).

Justificación: los pacientes con cáncer tienen un estado de hipercoagulabilidad debido a la presencia de todos los componentes de la tríada de Virchow. En ella hay evidencia de activación plaquetaria junto con niveles elevados de citocinas inflamatorias (factor de crecimiento endotelial vascular, factor tisular), efecto de masa tumoral que comprime las venas adyacentes y daño al endotelio⁽²⁹⁵⁾.

La tasa de TEV en pacientes oncológicos ortopédicos se ha informado que está entre el 1 y el 28%⁽²⁹⁵⁾. Después de una cirugía ortopédica de los miembros inferiores, es menos probable que ocurra una em-

bolia pulmonar (PE) en asociación con una tromboembolia venosa profunda (TVP) cuando los pacientes reciben profilaxis con un agente anticoagulante (8 vs. 42%)⁽²⁹⁵⁾. Las terapias hormonales son un pilar del tratamiento para cánceres de próstata y de mama. Terapias de privación de andrógenos, que incluyen agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antiandrógenos orales y estrógenos se ha informado que aumentan el riesgo de TEV⁽²⁹⁶⁾.

En el caso de hormonas androgénicas como la testosterona y la metiltestosterona (usada para el tratamiento del hipogonadismo en hombres y del cáncer de mama avanzado en mujeres), y la oximetolona (utilizada para el tratamiento de las enfermedades asociadas al cáncer), la literatura no ha demostrado una asociación entre los eventos perioperatorios de TEV y el uso de hormona androgénica⁽²⁹⁷⁾.

El uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE), como el tamoxifeno, es un factor de riesgo conocido para TEV (TVP y EP)⁽²⁹⁸⁾. De hecho, el tamoxifeno es un factor de riesgo de TEV y las estimaciones de la relación de riesgo de TEV oscilan entre 1,3 y 7,0⁽²⁹⁶⁾. Sin embargo, hay escasez de información en la literatura sobre el manejo del tamoxifeno en esta población, simplemente con una sugerencia de que el tamoxifeno debe suspenderse por el riesgo de desarrollar TEV durante el perioperatorio⁽²⁹⁸⁾.

Un consenso de la Clínica Mayo indica que debemos discontinuar los MSRE antes y el día de la cirugía si se toma para la prevención o el tratamiento del cáncer de mama, pero considerar la posibilidad de un aumento de las complicaciones de la herida y del riesgo de TEV si se continúa. Si los MSRE se toman para otras indicaciones y los pacientes tienen factores de riesgo adicionales o específicos de la cirugía para TEV, se debe dejar el MSRE al menos 7 días antes de la cirugía⁽²⁹⁷⁾. Por lo que es necesario un enfoque individualizado del paciente.

Es imperativo equilibrar el continuo efecto citostático al continuar con el tamoxifeno con la reducción del riesgo de TEV si se suspende el tamoxifeno durante un periodo finito perioperatorio. La vida media de eliminación del tamoxifeno es de 5 a 7 días⁽²⁹⁸⁾.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico estipula que el tamoxifeno puede necesitar ser detenido hasta 6 semanas antes de la cirugía electiva, sin más detalles sobre la estratificación del riesgo ni la especificación de la duración de la interrupción del tamoxifeno⁽²⁹⁸⁾.

Salvador Óscar Rivero Boschert,
José J. Aguilar Ramírez, Gregorio YH Labio

Referencias

295. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, et al.; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. Bone Joint J. 2020 Dec;102-B(12):1743-51.
296. Giustozzi M, Curcio A, Weijs B, Field TS, Sudikas S, Katholing A, et al. Variation in the Association between Antineoplastic Therapies and Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer. Thromb Haemostasis. 2020 May;120(5):847-56.
297. Pfeifer KJ, Selzer A, Méndez CE, Whinney CM, Rogers B, Simha V, et al. Preoperative Management of Endocrine, Hormonal, and Urologic Medications: Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 2021 Jun;96(6):1655-69.
298. Nicola A, Crowley M, See M. A novel algorithm to reduce VTE in peri-operative patients on tamoxifen. Breast. 2021 Aug;58:88-92.

Pregunta 12: ¿Tienen los pacientes que viajaron en avión o tuvieron largos paseos en coche antes de la cirugía un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)? Si ese es el caso, entonces, ¿cuál es el intervalo óptimo entre el viaje y la cirugía?

Respuesta/Recomendación: está bien establecido que los viajes en avión, especialmente los “vuelos de larga distancia”, son un factor de riesgo importante para el desarrollo de TEV. Las personas con factores de riesgo preexistentes de TEV parecen tener mayor riesgo. Hay escasez de literatura que analice la influencia de los viajes de larga distancia previos a la cirugía sobre el riesgo de TEV postoperatorio. Del mismo modo, si bien es comúnmente aceptado que los viajes en avión en el postoperatorio agudo deben ser evitados debido a un mayor riesgo de TEV, hay pruebas limitadas que respaldan esta noción. Por último, debido a la literatura limitada sobre la estrategia óptima para la mitigación del riesgo de TEV en pacientes que participan en viajes de larga distancia antes o después de la operación, la elección del agente profiláctico debe ser individualizada, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios relativos de las diferentes opciones farmacológicas y no farmacológicas para cada paciente.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,10%; en desacuerdo: 1,46%; abstención: 2,44% (consenso fuerte).

Justificación: aunque los viajes aéreos y la cirugía ortopédica, especialmente la cirugía de reemplazo articular, están bien documentados como factores de riesgo para el desarrollo de TEV, ni la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), ni el American College of Chest Physicians (ACCP) han publicado directrices sobre la seguridad de volar en el postoperatorio temprano. El Cen-

ter for Disease Control and Prevention (CDC) señaló que se observan “efectos combinados entre estos factores de riesgo establecidos y las diferentes formas de viajar”, pero tampoco proporciona una justificación basada en la evidencia de esta recomendación, en gran parte debido a la escasez de literatura sobre este tema⁽²⁹⁹⁾.

Viajes aéreos y riesgo de TEV: existe actualmente una gran cantidad de literatura sobre el tema de los viajes aéreos como factor de riesgo para TEV, que se remonta a principios de la década de 1950, cuando el TEV fue denominado por primera vez “síndrome de la clase económica” por John Homans^(300,301). Un metaanálisis encontró que los viajes aéreos estaban asociados con un riesgo casi 3 veces mayor de TEV, con una relación dosis-respuesta de un 18% más de riesgo por cada 2 horas de aumento de la duración del viaje⁽³⁰²⁾. Otro metaanálisis de 14 estudios que incluyeron más de 4.000 episodios de trombosis venosa profunda (TVP) demostraron un riesgo relativo de 2,8 –intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,2-3,7– para vuelos de larga duración⁽³⁰³⁾. Un estudio en el *New England Journal of Medicine* corroboró este hallazgo, señalando que una mayor distancia recorrida fue un factor de riesgo significativo para la embolia pulmonar (EP), con una incidencia de 4,8 casos/millón para los que viajan más de 10.000 km frente a 1,5 casos/millón para los que viajan distancias mayores de 5.000 km y 0,01 casos/millón para los que recorren menos de 5.000 km⁽³⁰⁴⁾. En un estudio de casos y controles sobre el tema de los vuelos de larga distancia (> 8 horas), el riesgo relativo de TEV resultó ser de 2,8 (IC 95%: 1,46-5,49) para los viajeros, aunque los autores notaron que todas las trombosis asociadas con el vuelo ocurrieron exclusivamente en pasajeros con al menos un factor de riesgo establecido para trombosis venosa⁽³⁰⁵⁾. En uno de los estudios de casos y controles basados en poblaciones más grandes, el *Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA)*, los autores encontraron que viajar aumentó el riesgo de TEV 2 veces –odds ratio (OR): 2,1; IC 95%: 1,5-3,0) y el riesgo de volar fue similar al riesgo de viajar en coche, autobús o tren. También hubo un riesgo aditivo para aquellos con factores predisponentes para TEV, ya que se encontró que viajar condujo a un riesgo aún mayor de TEV en personas con factor V Leiden (OR: 8,1; IC 95%: 2,7-24,7), aquellos con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² (OR: 9,9; IC 95%: 3,6-27,6) y las que estaban tomando anticonceptivos orales (ACO) (OR > 20)⁽³⁰⁶⁾. También se demostró que el riesgo de desarrollar TEV aumentó en casi 20 veces entre los pasajeros que se habían sometido recientemente a cirugía en comparación con los pasajeros que no (OR: 19,8)⁽³⁰³⁾. El alcance del riesgo adicional contribuido por estos

diferentes factores de riesgo, sin embargo, no estaba claro. Cooper *et al.* realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 1.465 pacientes consecutivos de artroplastia total de la articulación (ATA) compuesto por 220 pacientes (15%) que tomaron un vuelo a casa a una media de 2,9 días después de la cirugía (rango: 1-10 días) y un grupo de control de 1.245 pacientes (85%) que no lo hicieron. Los autores no encontraron diferencias en la tasa de TVP, EP o TEV entre los grupos, con la advertencia de que todos los pacientes recibieron profilaxis del TEV estratificada por el riesgo⁽²⁹⁹⁾. Otra revisión retrospectiva examinó a 608 pacientes que habían viajado por un periodo prolongado durante un promedio de 1.377 millas y 6,5 días después de la artroplastia total de cadera (ATC) y recibieron profilaxis adecuada de la TVP. No hubo muertes ni EP sintomática en el estudio y solo 5 (0,82%) TVP sintomáticas, y se produjeron 9 (1,5%) complicaciones hemorrágicas⁽³⁰⁷⁾.

Momento: con respecto al momento del diagnóstico de TEV en relación con los viajes, el estudio *MEGA* antes mencionado encontró que de los 233 eventos que ocurrieron dentro de las 8 semanas previas al viaje, el 29% fueron diagnosticados en la primera semana, después de lo cual la incidencia disminuyó gradualmente⁽³⁰⁶⁾. Este patrón también fue descrito en un estudio separado de Australia, apoyando así una relación causal⁽³⁰⁸⁾. Dos estudios adicionales encontraron que la mayoría de los casos de TEV ocurrió dentro de las primeras 2 semanas después del aterrizaje, con una media de intervalo de 4 días, aunque el riesgo estuvo presente hasta 8 semanas después^(303,309,310). En el único artículo que examinó el impacto de viajes preoperatorios sobre el riesgo de TEV en pacientes que fueron programados para recibir una ATA, Citak *et al.* compararon 155 pacientes (87 ATC, 68 artroplastias totales de rodilla –ATR–) con 187 pacientes (92 ATC, 95 ATR) sin viajar en autobús, avión o automóvil por más de 30 minutos. El estudio encontró que los pacientes con viaje aéreo preoperatorio no tenían un mayor riesgo de TEV en comparación con los pacientes sin viaje aéreo preoperatorio que se sometieron a ATR –relación de riesgo (HR): 0,95; IC 95%: 0,14-6,52–⁽³¹¹⁾.

Profilaxis. La novena edición de las directrices del ACCP de 2012 sugirió las siguientes medidas preventivas para pacientes considerados en riesgo de TEV en vuelos de larga distancia: caminar, ejercicios de los músculos de la pantorrilla y sentarse en el pasillo (nivel de evidencia 2C)^(312,313). Una reciente revisión Cochrane de 11 estudios aleatorizados con un total de 2.906 pacientes (1.273 pacientes de alto riesgo) en vuelos de más de 5 horas llegó a la conclusión de que había evidencia de calidad alta que demuestra una reducción en la incidencia de TVP asintomática y

evidencia de calidad moderada demostrando una reducción en la trombosis venosa superficial tras el uso de medias de compresión elástica graduada⁽³¹⁴⁾. Además, las directrices del ACCP sugirieron que los pasajeros en vuelos de larga distancia que corren el riesgo de TEV deben usar las medias de compresión debajo de rodilla que proporcionen 15-30 mmHg de presión en el tobillo durante el vuelo (nivel de evidencia 2C).

No se ha llegado a un consenso con respecto a la profilaxis farmacológica y esta debe prescribirse caso por caso. Los antiplaquetarios no demostraron ser agentes efectivos profilácticos para TEV^(309,315) relacionado con vuelos de larga distancia primarios o secundarios^(313,316,317). Mientras que el estudio *LONFIT-3* sugirió que el riesgo de TEV podría eliminarse tomando heparina de bajo peso molecular (HBPM), hay una falta de evidencia que respalde su uso generalizado en esta situación^(313,315,318). Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen beneficios teóricos dada su corta vida media, inicio rápido de acción y administración oral. En una revisión retrospectiva de más de 600 pacientes volando una media de 6,5 días después de ATC, a los que les prescribió anticoagulantes como enoxaparina, dalteparina, fondaparinux o warfarina, no se registraron muertes ni EP sintomática y solo 5 (0,82%) TVP sintomática y 9 (1,5%) complicaciones hemorrágicas⁽³⁰⁷⁾.

Conclusión: los viajes prolongados, ya sea por aire, automóvil o tren, se han asociado con un mayor riesgo de TEV en la población general debido al movimiento limitado en una posición sentada, lo que puede conducir a la estasis venosa de las extremidades inferiores. Este riesgo se exagera aún más en condiciones comórbidas como la obesidad y la deficiencia del factor V Leiden. Viajar más allá de 6 a 8 horas se asocia con un aumento de la relación dosis-respuesta en la tasa de TEV debido a una reducción prolongada en la salida venosa. De manera similar, la cirugía de reemplazo articular se asocia con un riesgo elevado de TEV en el periodo postoperatorio. Sin embargo, no hay evidencia concluyente que sugiera que estos riesgos independientes sean aditivos cuando las 2 exposiciones están relacionadas temporalmente (es decir, viajes prolongados antes o después de la cirugía de artroplastia de las extremidades inferiores). Los estudios han sugerido que se proporciona una mayor protección contra TEV con el uso de anticoagulantes más potentes a favor de los agentes antiplaquetarios cuando los viajes de larga distancia ocurren dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía.

Por lo tanto, la recomendación general es individualizar la estrategia de profilaxis del TEV en pacientes que eligen someterse a viajes prolongados en el periodo perioperatorio y los cirujanos deben considerar el uso de anticoagulantes orales en pa-

cientes que tienen factores de riesgo trombóticos adicionales.

Erik N. Hansen, David G. Nazarian

Referencias

- Cooper HJ, Sanders SA, Berger RA. Risk of symptomatic venous thromboembolism associated with flying in the early postoperative period following elective total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1119-22.
- Cruikshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet*. 1988 Aug 27;2(8609):497-8.
- Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*. 1954 Jan 28;250(4):148-9.
- Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 4;151(3):180-90.
- Kuipers S, Venemans-Jellema A, Cannegieter SC, van Haften M, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. The incidence of venous thromboembolism in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots. *J Thromb Haemost*. 2014 Aug;12(8):1260-5.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizères M, Sorlet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):779-83.
- Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Frommhold R, et al. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2759-64.
- Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e307.
- Ball ST, Pinsorsnak P, Amstutz HC, Schmalzried TP. Extended travel after hip arthroplasty surgery. Is it safe? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):29-32.
- Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, Holman CD. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ*. 2003 Nov 8; 327(7423):1072.
- Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2011 Apr;6(2):113-6.
- Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organizations. *PLoS Med*. 2007 Sep;4(9):e290.
- Citak M, Klatte TO, Suero EM, Lenhart J, Gehrke T, Kendoff D. Are patients with preoperative air travel at higher risk for venous thromboembolism following primary total hip and knee arthroplasty? *Technol Health Care*. 2015;23(3):307-11.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e152S-84S.
- Marques MA, Panico MDB, Porto CLL, Milhomens ALM, Vieira JM. Venous thromboembolism prophylaxis on flights. *J Vasc Bras*. 2018 Jul-Sep;17(3):215-9.
- Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 20;4:CD004002.
- Clark SL, Onida S, Davies A. Long-haul travel and venous thrombosis: What is the evidence? *Phlebology*. 2018 Jun;33(5):295-7.
- Rosendaal FR. Interventions to prevent venous thrombosis after air travel: are they necessary? *No. J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2306-7.
- Bartholomew JR, Schaffer JL, McCormick GF. Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Cleve Clin J Med*. 2011 Feb;78(2):111-20.

318. Toff WD, Sugerman H, Eklöf BG. Venous thrombosis related to air travel—reply. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1347.

Pregunta 13: ¿Todos los procedimientos ortopédicos tienen el mismo perfil de riesgo para trombosis venosa profunda (TVP)?

Respuesta/Recomendación: los procedimientos ortopédicos conllevan perfiles de riesgo variables para la TVP. Clásicamente, se han estratificado según la incidencia de eventos de tromboembolismo venoso (TEV), con la artroplastía total de cadera (ATC) y la de rodilla (ATR) siendo los de mayor riesgo junto con la fijación de la fractura de cadera.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,52%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 0,99% (consenso fuerte).

Justificación: los procedimientos ortopédicos no tienen los mismos perfiles de riesgo para la TVP. El riesgo de TVP surge de factores relacionados con el paciente, la naturaleza de la lesión, la extensión de la intervención ortopédica o la inmovilidad resultante. La compleja interacción de estos factores de riesgo se ha denominado potencial trombotico⁽³¹⁹⁾. Factores relacionados con el procedimiento, como la duración de la cirugía, el tipo de anestesia, la extensión de la lesión o el trauma tisular, el sitio de la cirugía y la técnica quirúrgica⁽³²⁰⁾, son variables que pueden determinar la variación en la prevalencia de TVP de diferentes procedimientos quirúrgicos. La anestesia general, por ejemplo, podría favorecer una relajación muscular sobrefisiológica que produce una reducción de flujo sanguíneo que resulta en hipoxia endotelial, adhesión de leucocitos y la acumulación de factores de coagulación activados⁽³²¹⁾.

Tradicionalmente, los procedimientos quirúrgicos generales han sido clasificados como de riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto según la incidencia de TEV sintomático⁽³²²⁻³²⁴⁾. La incidencia de TVP después de un procedimiento ortopédico depende del método de detección utilizado para evaluar la presencia de trombos. Aunque existe controversia sobre la relevancia de la TVP asintomática, se ha asociado con TEV recurrente y síndrome postrombótico⁽³²⁵⁾. La ATC y la ATR, la reducción abierta y fijación interna de las fracturas de cadera y la cirugía por traumatismos mayores se encuentran entre los procedimientos ortopédicos con el mayor riesgo de TVP. Con los protocolos quirúrgicos contemporáneos, la prevalencia de TEV después de la ATC se ha informado que es de hasta el 22%, utilizando la venografía como un método diagnóstico, incluso con el uso de profilaxis farmacológica⁽³²⁶⁾. La ATC ha

mostrado eventos de TVP asintomáticos en el 33% de los pacientes, ya sea con profilaxis farmacológica, mecánica o ambos⁽³²⁵⁾.

Para cirugías ortopédicas menores en el miembro inferior, incluida la reparación del tendón de Aquiles, la cirugía que involucra la meseta tibial o la diáfisis femoral, tibial o fracturas de tobillo u osteotomía tibial, la artrodesis de rodilla, tobillo o retropié, entre otros, las tasas de TVP sintomática han resultado en 0,66% con el uso de enoxaparina o rivaroxabán⁽³²⁷⁾. La reconstrucción acetabular o pélvica en un trauma mayor tiene una tasa general de TVP sintomática del 4% utilizando heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁽³²⁸⁾.

Para la extremidad superior, los datos sugieren que el mayor el riesgo de TVP se relaciona con antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos, malignidad activa, trastornos protrombóticos y la presencia de un catéter venoso central⁽³²⁹⁾, en lugar de un paciente sometido a un procedimiento quirúrgico⁽³³⁰⁾. Curiosamente, ciertas cirugías se realizan en pacientes con un perfil demográfico que suma factores de riesgo de TEV no relacionados con el procedimiento, pero que indirectamente conllevan factores no modificables, elementos que magnifican el riesgo del procedimiento. Un ejemplo de esto es la ATR, un procedimiento comúnmente realizado en pacientes con edad avanzada, obesidad, cierto grado de inmovilización postoperatoria y la indicación de anestesia general.

El sitio de la lesión influye en el riesgo de TVP de las fracturas de los miembros inferiores, incluso antes del riesgo añadido de fijación de la fractura⁽³³¹⁾. Las fracturas alrededor de la rodilla y de la cadera, las fracturas de la diáfisis femoral, tibioperonea y del tobillo tienen una prevalencia de TVP del 8,67, el 6,32, el 5,7, el 2,09 y el 1,97%, respectivamente⁽³³¹⁾.

Estudios recientes han mostrado una disminución de las tasas de eventos de TEV sintomáticos, así como tasas generales de complicaciones quirúrgicas en las últimas décadas⁽³³²⁻³³³⁾. Esto puede atribuirse a una combinación de mejoras en las técnicas quirúrgicas y cuidado perioperatorio, incluida la cirugía unicompartmental, tiempos de procedimientos operatorios más cortos, mayor uso de anestesia regional, analgesia más efectiva, movilización postoperatoria más rápida, mayor uso de procedimientos ambulatorios, menor duración de la hospitalización y uso más consistente y/o mayor duración de la profilaxis⁽³³⁴⁾.

El reto de la cuantificación del riesgo de TVP debido a cada intervención como factor de riesgo independiente permanece sin resolver. Un sustituto de este vacío es la evaluación integral del potencial

trombótico, una declaración explícita del cumplimiento de una guía formal de prevención de la TVP alineada con la propuesta de valor institucional y un detallado consentimiento informado⁽³³⁵⁾.

Juan S. Sánchez-Osorio, Adolfo Llinás, Guillermo Bonilla, Cristina Suárez, Daniel Monsalvo, Ana Torres, Sudeep Shivakumar, Justin Magnuson, Chad A. Krueger

Referencias

319. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
320. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
321. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg*. 2007 Dec;46(Suppl 5):255-535.
322. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55.
323. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001 Jan;119(1)(Suppl):1325-755.
324. Eichinger S, Kyrle PA. Prevention of deep vein thrombosis in orthopedic surgery. *Eur J Med Res*. 2004 Mar 30;9(3):112-8.
325. Song K, Xu Z, Rong Z, Yang X, Yao Y, Shen Y, et al. The incidence of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a prospective study by using computed tomographic pulmonary angiography in combination with bilateral lower limb venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Apr;27(3):266-9.
326. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al; ANT-005 TKA Investigators. Abacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609-17.
327. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llaou J, Mouret P, et al.; PROMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.
328. Elhawal WA, Bassett J, Acharya MR, Chesser T, Ward AJ. Incidence of DVT and PE after surgical reconstruction for pelvic and acetabular fractures: Does routine duplex scanning affect management? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021 Apr;31(3):491-5.
329. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.
330. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Mar;22(3):432-8.
331. Chang W, Wang B, Li Q, Zhang Y, Xie W. Study on the Risk Factors of Preoperative Deep Vein Thrombosis (DVT) in Patients With Lower Extremity Fracture. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211002900.
332. Partridge T, Jameson S, Baker P, Deehan D, Mason J, Reed MR. Ten-Year Trends in Medical Complications Following 540,623 Primary Total Hip Replacements from a National Database. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Mar 7;100(5):360-7.
333. Xu K, Chan NC, Ibrahim Q, Kruger P, Sinha S, Bhagirath V, et al. Reduction in mortality following elective major hip and knee surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2019 Apr;119(4):668-74.
334. Samama CM. Fast-track procedures in major orthopaedic surgery: is venous thromboembolism prophylaxis still mandatory? *Thromb Haemost*. 2019 Jan;119(1):3-5.

335. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Lärffars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma*. 2007 Jan; 21(1):52-7.

Pregunta 14: ¿La duración de la cirugía influye en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio?

Respuesta/Recomendación: la duración de la cirugía está directamente asociada con un mayor riesgo de TEV. Cuando las complicaciones intraoperatorias o la complejidad quirúrgica afectan a la duración de la cirugía, se debe reevaluar el riesgo de TEV.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,07%; en desacuerdo: 0,48%; abstención: 1,45% (consenso fuerte).

Justificación: comprender la relación entre el riesgo de TEV y la duración de la cirugía es importante para la planificación y la gestión de la cirugía. La estratificación del riesgo podría ayudar a refinar las estrategias de quimioprofilaxis para cirujanos, médicos de atención perioperatoria y anestesiólogos, e informar mejor a los pacientes de los peligros potenciales asociados con la cirugía.

Múltiples estudios en cirugía general⁽³³⁶⁻³³⁸⁾, cirugía plástica^(339,340), cirugía vascular⁽³⁴¹⁾, cirugía ginecológica⁽³⁴²⁾ y neurocirugía⁽³⁴³⁾ han encontrado un mayor riesgo de TEV con mayor tiempo operatorio. Esta asociación se ha demostrado incluso en pacientes sometidos a procedimientos ambulatorios⁽³⁴⁴⁾. En el contexto de la cirugía ortopédica, se han reportado evidencias contradictorias. Si bien la mayoría de los estudios han identificado el aumento del tiempo operatorio como un factor de riesgo para TEV⁽³⁴⁵⁻³⁵²⁾, algunos estudios no lo hicieron⁽³⁵³⁻³⁵⁸⁾. También es posible que este riesgo pueda aplicarse a todos los procedimientos ortopédicos^(359,360). En una revisión sistemática de los estudios de nivel I y II, Zhang *et al.* concluyeron que el tiempo de cirugía > 2 horas incrementó el riesgo de TEV⁽³⁴⁹⁾. Una revisión sistemática separada de ensayos controlados aleatorizados también encontró que la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR) electiva disminuyó con la duración media de la cirugía (124,3 minutos en 1996-97,3 minutos en 2003)⁽³⁶¹⁾. Usando una venografía de rutina para evaluar la TVP del tercer al noveno día postoperatorio, Zhang *et al.* encontraron que 173 de 963 pacientes con TVP confirmada por venografía tuvieron una mayor duración de la operación en comparación con los que no lo hicieron⁽³⁴⁸⁾. Esta asociación también ha sido reportada en la población asiática^(350,362). Won *et al.*

encontró que el riesgo relativo fue 1,6 veces mayor en el grupo con ≥ 105 minutos de tiempo quirúrgico en comparación con aquellos con < 105 minutos de cirugía⁽³⁶¹⁾. Usando una base de datos nacional en Japón, Nagase *et al.* encontraron que los pacientes que se sometieron a un periodo más prolongado de anestesia (≥ 180 minutos) tenían más del doble de riesgo –odds ratio (OR): 2,13– de embolia pulmonar (EP) postoperatoria en comparación con pacientes con menor tiempo de anestesia (< 180 minutos)⁽³⁶³⁾.

De acuerdo con estos hallazgos, Jaffar *et al.* analizaron datos institucionales de 4.075 mujeres posmenopáusicas que se sometieron a un reemplazo articular mayor primario y encontraron que un umbral de 3,5 horas (210 minutos) aumentó sustancialmente las probabilidades de TEV (OR: 3,83)⁽³⁵²⁾. Esta relación se mostró después de controlar por múltiples factores de confusión y persistió incluso cuando se excluyó a los pacientes con TVP distal.

A pesar de la abundante literatura sobre el tema, son pocos los estudios que tuvieron el poder estadístico suficiente o utilizaron datos multiinstitucionales en sus estudios. Para superar estas deficiencias, Kim *et al.* realizaron un análisis exhaustivo de las especialidades e instituciones quirúrgicas utilizando una base de datos generalizable⁽³⁶⁴⁾. Usando la base de datos del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) desde 2005 a 2011, los autores estudiaron 1.432.855 pacientes que se sometieron a cirugía bajo anestesia general en 9 especialidades quirúrgicas, realizando el análisis en la especialidad y el nivel del procedimiento mientras se ajusta para diferentes procedimientos quirúrgicos y la complejidad del paciente. En comparación con un procedimiento de duración media, los pacientes que se sometieron a los procedimientos más largos experimentaron un aumento de 1,27 veces en las probabilidades de desarrollar un TEV, mientras que los procedimientos más cortos demostraron una OR de 0,86. Es importante destacar que la incidencia de TEV aumentó con el aumento de quintiles de duración quirúrgica en todas las 9 especialidades quirúrgicas en los análisis de subgrupos.

A pesar del amplio consenso sobre la asociación entre el riesgo de TEV y el tiempo operatorio, no se pudo establecer un tiempo de corte exacto que aumentara significativamente el riesgo de esta complicación. Mientras que algunos estudios examinaron un umbral de 120 minutos o más^(344,362), diferentes cortes como 80 min⁽³⁴⁶⁾, 105 min⁽³⁵¹⁾, 180 min⁽³⁶³⁾ e incluso hasta 3,5 horas⁽³⁵²⁾ han sido identificados. Debido a la heterogeneidad en el tipo de procedimiento, las técnicas de anestesia, la duración del seguimiento y el método para calcular el tiempo operatorio, un límite preciso sería extremadamente difícil de determinar.

La explicación de la relación entre la duración de la cirugía y el riesgo de TEV es probablemente multifactorial. De acuerdo con la base fisiopatológica del TEV –también conocida como “triada de Virchow”⁽³⁶⁵⁾ (p198)–, la inmovilidad resultante de largos procedimientos quirúrgicos puede resultar en estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y daño al endotelio causado por la distensión de la pared del vaso^(352,366-369), aumentando así el riesgo de desarrollo de TEV. La estasis venosa y la isquemia pueden promover la formación de TVP a través de la regulación al alza de la P-selectina y micropartículas locales protrombóticas^(369,370). El estado de hipercoagulabilidad, así como la inflamación y el daño endotelial que se producen durante la cirugía pueden iniciar de manera similar la cascada de la coagulación y aumentar el riesgo de formación de trombos. Con un volumen tan grande de cirugías realizadas anualmente, la diferencia de riesgo ajustada de 0,12-0,23% como se sugiere por Kim *et al.* podría traducirse en una carga sustancial de TEV atribuible a la duración de la cirugía⁽³⁶⁴⁾. En consecuencia, la relación entre el tiempo operatorio y la incidencia de TEV debe ser fuertemente considerada en la evaluación postoperatoria del riesgo de TEV.

Herramientas de estratificación del riesgo ampliamente utilizadas, como la puntuación de Rogers, no tienen en cuenta la duración de la cirugía⁽³⁷¹⁾, mientras que la escala de Caprini distingue únicamente entre operaciones de duración inferior o superior a 45 minutos con el fin de definir “cirugía mayor”⁽³⁷²⁾. En vista de estas limitaciones, el desarrollo futuro de sistemas de puntuación de la evaluación de riesgos también debería tener en cuenta la duración de la cirugía para guiar las medidas profilácticas. En general, una mayor comprensión de la relación entre el TEV y el tiempo quirúrgico ayudará a dirigir la planificación quirúrgica, orientar las estrategias de quimioprofilaxis e informar mejor a los pacientes y médicos cuando deciden proceder con tratamientos combinados o cirugías más prolongadas.

Emanuele Chisari, Graham S. Goh, Javad Parvizi

Referencias

336. Pannucci CJ, Basta MN, Fischer JP, Kovach SJ. Creation and validation of a condition-specific venous thromboembolism risk assessment tool for ventral hernia repair. *Surgery*. 2015 Nov;158(5):1304-13.
337. Tzeng CWD, Katz MHG, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Abdalla EK, et al. Risk of venous thromboembolism outweighs post-hepatectomy bleeding complications: analysis of 5651 National Surgical Quality Improvement Program patients. *HPB (Oxford)*. 2012 Aug;14(8):506-13.
338. Chan MM, Hamza N, Ammori BJ. Duration of surgery independently influences risk of venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Jan-Feb;9(1):88-93.

339. Mlodinow AS, Khavanin N, Ver Halen JP, Rambachan A, Gutowski KA, Kim JYS. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015;49(4):191-7.
340. Qiu CS, Jordan SW, Dorfman RG, Vu MM, Alghoul MS, Kim JYS. Surgical Duration Impacts Venous Thromboembolism Risk in Microsurgical Breast Reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2018 Jan;34(1):47-58.
341. Ramanan B, Gupta PK, Sundaram A, Lynch TG, MacTaggart JN, Baxter BT, et al. In-hospital and postdischarge venous thromboembolism after vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2013 Jun;57(6):1589-96.
342. Chong W, Bui AH, Menhaji K. Incidence and risk factors for venous thromboembolism events after different routes of pelvic organ prolapse repairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):268.e1-26.
343. Bekelis K, Labropoulos N, Coy S. Risk of Venous Thromboembolism and Operative Duration in Patients Undergoing Neurosurgical Procedures. *Neurosurgery.* 2017 May 1;80(5):787-92.
344. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1093-9.
345. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, et al. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J.* 2018 Jun;18(6):970-8.
346. Sager B, Ahn J, Tran J, Khazzam M. Timing and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Rotator Cuff Repair in the 30-Day Perioperative Period. *Arthroscopy.* 2019 Nov;35(11):3011-8.
347. Mian O, Matino D, Roberts R, McDonald E, Chan AKC, Chan HHW. Potential Risk Factors Contributing to Development of Venous Thromboembolism for Total Knee Replacements Patients Prophylaxed With Rivaroxaban: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029620962226.
348. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Mar;28(2):126-33.
349. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 10;16(1):24.
350. Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of Risk Factors for Lower-limb Deep Venous Thrombosis in Old Patients after Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2015 May 20;128(10):1358-62.
351. Won MH, Lee GW, Lee TJ, Moon KH. Prevalence and risk factors of thromboembolism after joint arthroplasty without chemical thromboprophylaxis in an Asian population. *J Arthroplasty.* 2011 Oct;26(7):1106-11.
352. Jaffer AK, Barsoum WK, Krebs V, Hurbaneck JG, Morra N, Brotman DJ. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jun;80(6):732-8.
353. Keeney JA, Clohisey JC, Curry MC, Maloney WJ. Efficacy of combined modality prophylaxis including short-duration warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006 Jun;21(4):469-75.
354. Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, Pequignot EC, Parvizi J, Joseph JJ. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital symptomatic pulmonary embolism after major orthopedic surgery. *J Arthroplasty.* 2010 Jan;25(1):64-70.
355. Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, Nakahira J, Oka M, Nakajima M, et al. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *J Clin Anesth.* 2012 Nov;24(7):531-6.
356. Xu H, Zhang S, Xie J, Lei Y, Cao G, Chen G, Pei F. A nested case-control study on the risk factors of deep vein thrombosis for Chinese after total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jun 24;14(1):188.
357. Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Kubota S, Saito T. Current risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol.* 2019 Sep;29(5):874-9.
358. Howard TA, Judd CS, Snowden GT, Lambert RJ, Clement ND. Incidence and risk factors associated with venous thromboembolism following primary total hip arthroplasty in low-risk patients when using aspirin for prophylaxis. *Hip Int.* 2021 Feb 17;1120700021994530.
359. Richey JM, Rittman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int.* 2019 Jan;40(1):98-104.
360. Kolz JM, Aibinder WR, Adams RA, Cofield RH, Sperling JW. Symptomatic Thromboembolic Complications After Shoulder Arthroplasty: An Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Oct 16;101(20):1845-51.
361. Xing KH, Morrison G, Lim W, Douketis J, Oduyeungbo A, Crowther M. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2008;123(1):24-34.
362. Bagaria V, Modi N, Panghate A, Vaidya S. Incidence and risk factors for development of venous thromboembolism in Indian patients undergoing major orthopaedic surgery: results of a prospective study. *Postgrad Med J.* 2006 Feb; 82(964):136-9.
363. Nagase Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Shoda N, Kadono Y, et al. Risk factors for pulmonary embolism and the effects of fondaparinux after total hip and knee arthroplasty: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Dec 21;93(24):e146.
364. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS Jr, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg.* 2015 Feb;150(2):110-7.
365. Peterson CW. Venous thrombosis: an overview. *Pharmacotherapy.* 1986 Jul-Aug;6(4 Pt 2):125-75.
366. Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):568-72.
367. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ.* 2002 Oct 19;325(7369):887-90.
368. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration.* 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.
369. Epiphimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Nov;20(11):2483-8.
370. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):387-91.
371. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007 Jun;204(6):1211-21.
372. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):344-50.

Pregunta 15: ¿El volumen de la pérdida de sangre intraoperatoria puede influir en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio en pacientes que deben someterse a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: no hay datos concretos relacionados con este tema. Sin embargo, debido a una asociación potencial entre la transfusión de sangre allogénica y el TEV postoperatorio,

recomendamos que se apliquen las estrategias para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria y la posible necesidad de transfusión de sangre alogénica.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,56%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 1,95% (consenso fuerte).

Justificación: a pesar de los avances contemporáneos en estrategias de conservación de sangre, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor pueden experimentar una pérdida de sangre intraoperatoria significativa que requieren transfusiones de sangre perioperatorias⁽³⁷³⁻³⁷⁷⁾. Notablemente, las tasas de transfusión entre las cohortes modernas que se someten a procedimientos complejos como la artroplastia articular total (ATA), la cirugía de columna o los procedimientos de revisión pueden alcanzar hasta el 20%⁽³⁷⁸⁻³⁸⁵⁾. A pesar de los esfuerzos en curso para limitar la pérdida de sangre perioperatoria, aún no está claro si la incidencia de TEV postoperatorio está influenciada por el volumen de la pérdida de sangre intraoperatoria o por la recepción de transfusiones de sangre en el periodo perioperatorio.

Mientras que Goel *et al.* analizaron recientemente la base de datos del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) e informaron de un riesgo significativamente mayor de TEV entre los pacientes que recibieron transfusiones de sangre perioperatorias⁽³⁸²⁾, análisis en cohortes separadas sometidas a procedimientos quirúrgicos específicos incluyendo ATA⁽³⁸⁶⁻³⁹⁵⁾, cirugía de columna⁽³⁹⁶⁻⁴⁰⁹⁾, cirugía de trauma pediátrico⁽⁴¹⁰⁾ y cirugía para fracturas pélvicas y de extremidades inferiores⁽⁴¹¹⁻⁴¹⁶⁾ han demostrado resultados inconsistentes.

Existe alguna evidencia de estudios retrospectivos de pacientes sometidos a ATA asociados a un mayor volumen de pérdida de sangre y los requisitos de transfusión pueden estar asociados con una mayor incidencia de TEV^(387,391,393-394). En particular, en su análisis de 1.721.806 pacientes con ATA, Parvizi *et al.* identificaron la transfusión como un factor de riesgo independiente de TEV postoperatorio⁽³⁹¹⁾. Sin embargo, estos hallazgos siguen siendo mixtos en la literatura ortopédica^(386,388-390,392), con otros estudios que no lograron identificar una asociación después de controlar diversos factores quirúrgicos y del paciente, como la profilaxis del TEV⁽³⁹⁰⁾ y los niveles de hemoglobina postoperatorios⁽³⁸⁶⁾.

Dos metaanálisis^(399,400) que evalúan la relación entre la pérdida de sangre y el TEV postoperatorio en cirugía de columna han presentado hallazgos contradictorios. Si bien Xin *et al.* identificaron que la pérdida de sangre estaba asociada

con el riesgo de TEV entre los pacientes sometidos a cirugía de columna, la mayoría de los estudios incluidos llevó a cabo principalmente análisis univariante sin ajustar por factores de confusión⁽⁴⁰⁰⁾. Además, mientras que Zhang *et al.* no identifican una relación entre la pérdida de sangre intraoperatoria y la incidencia de TEV, su análisis agrupado identificó la transfusión como factor de riesgo para TEV⁽³⁹⁹⁾. Similar a los estudios que evalúan la ATA, la literatura que evalúa a pacientes sometidos a cirugía de columna tiende a demostrar resultados inconsistentes al evaluar tanto la pérdida de sangre^(396,398,401-403) como la transfusión^(396,401,402,409,417,418).

Sin embargo, hay alguna evidencia que sugiere que la región de la columna que se está operando puede afectar estas relaciones, con una mayoría de los estudios de la columna lumbar que demuestran un mayor riesgo de TEV entre pacientes transfundidos^(396,409,417,418). Aunque Aoude *et al.* no encontraron asociación entre transfusión e incidencia de TEV entre pacientes con artrodesis vertebral torácica, la transfusión de sangre perioperatoria se asoció con un riesgo significativamente mayor de embolia pulmonar (EP) y TEV general en su cohorte de fusión en la región lumbar⁽⁴¹⁸⁾.

El análisis de estudios que evalúan el impacto de la pérdida de sangre perioperatoria y la transfusión sobre el riesgo de TEV en pacientes con fracturas en las extremidades inferiores y pélvicas también ha demostrado resultados variados. Mientras que los pacientes que sufren de TEV postoperatorio tienen informes de una pérdida de sangre comparablemente mayor⁽⁴¹²⁻⁴¹⁴⁾, no está claro si esto afecta de forma independiente el riesgo de TEV postoperatorio⁽⁴¹³⁻⁴¹⁴⁾. Además, hay datos mixtos con respecto a la relación entre la transfusión de sangre perioperatoria y la trombosis venosa profunda (TVP)^(411,412,415,416). Sin embargo, es importante señalar que otros estudios que utilizan análisis multivariados entre los pacientes sin malignidad han demostrado un mayor riesgo de TVP entre pacientes que reciben transfusiones^(411,412). Las inconsistencias demostradas entre los estudios incluidos pueden deberse a limitaciones metodológicas de los respectivos estudios que exploran este tema. Cabe destacar que una gran proporción de los estudios no lograron controlar el TEV relacionado con los factores de riesgo del paciente y el procedimiento, así como variaciones en los protocolos de profilaxis de TEV implementados.

Asimismo, la variabilidad en el uso de ácido tranexámico⁽⁴¹⁹⁻⁴²¹⁾ o torniquetes⁽⁴²²⁾ en determinados procedimientos, así como la precisión de la pérdida de sangre estimada^(423,424) puede contribuir a estos resultados inconsistentes. Además, aunque

la transfusión de sangre representa una medida sustituta de pérdida de sangre perioperatoria, existe alguna evidencia de que la transfusión de glóbulos rojos por sí misma puede inducir un estado de hipercoagulabilidad⁽⁴²⁵⁻⁴²⁸⁾.

En función de la literatura disponible, no hay suficiente evidencia para concluir definitivamente que la incidencia de TEV esté asociada con el volumen de la pérdida de sangre intraoperatoria o la recepción de transfusiones de sangre perioperatorias. Sin embargo, la implementación de estrategias perioperatorias para reducir la pérdida de sangre y las tasas de transfusión sigue siendo esencial, dada su relación histórica con otras complicaciones perioperatorias⁽⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷⁾.

Alexander J. Acuña, Andy Kuo,
Giedrius Kvederas, Atul F. Kamath

Referencias

373. Roberts SB, Dhokia R, Tsiros AL. Blood loss management in major elective orthopaedic surgery. *Orthop Trauma*. 2019;33(4):231-8.
374. Sambandam B, Batra S, Gupta R, Agrawal N. Blood conservation strategies in orthopedic surgeries: A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2013 Dec;4(4):164-70.
375. Fafalak M, Cushman FD. Blood Loss in Orthopedic Surgery: A Historical Review. *Techniques in Orthopaedics*. 2017;32(1):2-11.
376. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2018 Feb;10(1):8-16.
377. Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Nov 5;96(21):1836-44.
378. Menéndez ME, Lu N, Huybrechts KF, Ring D, Barnes CL, Ladha K, Bateman BT. Variation in Use of Blood Transfusion in Primary Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2016 Dec;31(12):2757-63.e2.
379. Slover J, Lavery JA, Schwarzkopf R, Iorio R, Bosco J, Gold HT. Incidence and Risk Factors for Blood Transfusion in Total Joint Arthroplasty: Analysis of a Statewide Database. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2684-7.e1.
380. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):482-95.
381. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8)(Suppl):34-7.
382. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):826-33.
383. Sershen RA, Fillingham YA, Malkani AL, Abdel MP, Schwarzkopf R, Padgett DE, et al.; Hip Society Research Group. Independent Risk Factors for Transfusion in Contemporary Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Aug;36(8):2921-6.
384. Fisahn C, Schmidt C, Schroeder JE, Vialle E, Lieberman IH, Dettori JR, Schildhauer TA. Blood Transfusion and Postoperative Infection in Spine Surgery: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2018 Apr;8(2):198-207.
385. Janssen SJ, Braun Y, Wood KB, Cha TD, Schwab JH. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after lumbar spine surgery. *Spine J*. 2015 May 1;15(5):901-9.
386. Pedersen AB, Mehner F, Overgaard S, Johnsen SP. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replace-

- ment: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009 Dec 29;10:167.
387. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogeneic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 23;14(1):235.
388. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Dec 3;96(23):1945-51.
389. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9)(Suppl):189-92.
390. Jackson A, Goswami K, Yaya M, Tan TL, Clarkson S, Xu C, Parvizi J. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusion With Symptomatic Venous Thromboembolism Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jan;36(1):325-30.
391. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
392. Kim YH, Kim VEM. Factors leading to low incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Dec;(273):119-24.
393. Acuña AJ, Grits D, Samuel LT, Emara AK, Kamath AF. Perioperative Blood Transfusions Are Associated with a Higher Incidence of Thromboembolic Events After TKA: An Analysis of 333,463 TKAs. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Mar 1;479(3):589-600.
394. Miyagi J, Funabashi N, Suzuki M, Asano M, Kuriyama T, Komuro I, Morihiro H. Predictive indicators of deep venous thrombosis and pulmonary arterial thromboembolism in 54 subjects after total knee arthroplasty using multislice computed tomography in logistic regression models. *Int J Cardiol*. 2007 Jun 25;119(1):90-4.
395. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, Henke PK. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007 Feb;45(2):335-41;discussion:341-2.
396. Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, Zhao FD. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2205.
397. Edwards CC 2nd, Lessing NL, Ford L, Edwards CC. Deep Vein Thrombosis After Complex Posterior Spine Surgery: Does Staged Surgery Make a Difference? *Spine Deform*. 2018 Mar-Apr;6(2):141-7.
398. Pateder DB, Gonzales RA, Keibash KM, Antezana DF, Cohen DB, Chang JY, Kostuik JP. Pulmonary embolism after adult spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 1;33(3):301-5.
399. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e20954.
400. Xin WQ, Xin QQ, Ming HL, Gao YL, Zhao Y, Gao YK, Yang X. Predictable Risk Factors of Spontaneous Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2019 Jul;127:451-63.
401. Wang TY, Sakamoto JT, Nayar G, Suresh V, Loriaux DB, Desai R, et al. Independent predictors of 30-day perioperative deep vein thrombosis in 1346 consecutive patients after spine surgery. *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):1605-12.
402. Kim HJ, Kepler C, Cunningham M, Rawlins B, Boachie-Adjei O. Pulmonary embolism in spine surgery: a comparison of combined anterior/posterior approach versus posterior approach surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Jan 15;36(2):177-9.
403. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, Kimmell KT, Li YM, Walter KA, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan;26(1):90-6.
404. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Tsuchiya H. Prevalence and risk factors for development of venous thromboembolism

- after degenerative spinal surgery. *Spine* (Phila Pa 1976). 2015 Mar 1;40(5):E301-6.
405. Ikeda T, Miyamoto H, Hashimoto K, Akagi M. Predictable factors of deep venous thrombosis in patients undergoing spine surgery. *J Orthop Sci*. 2017 Mar;22(2):197-200.
 406. Takahashi H, Yokoyama Y, Iida Y, Terashima F, Hasegawa K, Saito T, et al. Incidence of venous thromboembolism after spine surgery. *J Orthop Sci*. 2012 Mar;17(2):114-7.
 407. Inoue H, Watanabe H, Okami H, Kimura A, Takeshita K. The Rate of Venous Thromboembolism Before and After Spine Surgery as Determined with Indirect Multidetector CT. *JB JS Open Access*. 2018 Aug 15;3(3):e0015.
 408. Tominaga H, Setoguchi T, Tanabe F, Kawamura I, Tsuneyoshi Y, Kawabata N, et al. Risk factors for venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine* (Baltimore). 2015 Feb;94(5):e466.
 409. Johnson DJ, Johnson CC, Cohen DB, Wetzler JA, Kebaish KM, Frank SM. Thrombotic and Infectious Morbidity Are Associated with Transfusion in Posterior Spine Fusion. *HSS J*. 2017 Jul;13(2):152-8.
 410. Allen CJ, Murray CR, Meizoso JP, Ray JJ, Neville HL, Schulman CI, et al. Risk factors for venous thromboembolism after pediatric trauma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(1):168-71.
 411. Wu L, Cheng B. Perioperative red blood cell infusion and deep vein thrombosis in patients with femoral and pelvic fractures: a propensity score matching. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jun 5;16(1):360.
 412. Fu YH, Liu P, Xu X, Wang PF, Shang K, Ke C, et al. Deep vein thrombosis in the lower extremities after femoral neck fracture: A retrospective observational study. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1):2309499019901172.
 413. Zhang BF, Wei X, Huang H, Wang PF, Liu P, Qu SW, et al. Deep vein thrombosis in bilateral lower extremities after hip fracture: a retrospective study of 463 patients. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 18;13:681-9.
 414. Feng L, Xu L, Yuan W, Xu Z, Feng Z, Zhang H. Preoperative anemia and total hospitalization time are the independent factors of preoperative deep venous thromboembolism in Chinese elderly undergoing hip surgery. *BMC Anesthesiol*. 2020 Apr 2;20(1):72.
 415. Johnston P, Wynn-Jones H, Chakravarty D, Boyle A, Parker MJ. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture? *J Orthop Trauma*. 2006 Nov-Dec;20(10):675-9.
 416. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 11;19(1):213.
 417. Sebastian AS, Currier BL, Kakar S, Nguyen EC, Wagie AE, Habermann ES, Nassr A. Risk Factors for Venous Thromboembolism following Thoracolumbar Surgery: Analysis of 43,777 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2012. *Global Spine J*. 2016 Dec;6(8):738-43.
 418. Aoude A, Nooh A, Fortin M, Aldebeyan S, Jarzem P, Ouellet J, Weber MH. Incidence, Predictors, and Postoperative Complications of Blood Transfusion in Thoracic and Lumbar Fusion Surgery: An Analysis of 13,695 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Global Spine J*. 2016 Dec;6(8):756-64.
 419. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mulken K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3083-9.e4.
 420. Styron JF, Klika AK, Szubski CR, Tolich D, Barsoum WK, Higuera CA. Relative efficacy of tranexamic acid and preoperative anemia treatment for reducing transfusions in total joint arthroplasty. *Transfusion*. 2017 Mar;57(3):622-9.
 421. Lin ZX, Woolf SK. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of tranexamic acid in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2016 Mar-Apr;39(2):119-30.
 422. Ahmed I, Chawla A, Underwood M, Price AJ, Metcalfe A, Hutchinson CE, Warwick J, Seers K, Parsons H, Wall PDH. Time to reconsider the routine use of tourniquets in total knee arthroplasty surgery. *Bone Joint J*. 2021 May;103-B(5):830-9.
 423. Nowicki PD, Ndika A, Kempainen J, Cassidy J, Forness M, Satish S, Hassan N. Measurement of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Orthopaedic Patients: Evaluation of a New Method. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2018 May 8;2(5):e014.
 424. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Jurgery*. 2016 Oct;160(4):946-53.
 425. Yu FTH, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *J Thromb Haemost*. 2011 Mar;9(3):481-8.
 426. Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci Ser*. 2017 Feb;12(1):176-83.
 427. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignallou JB, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cells on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 8;63(13):1289-96.
 428. Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ, Brown M, Biffi WL, Silliman CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock*. 2000 Jan;13(1):29-33.

Pregunta 16: ¿La necesidad de transfusión de sangre alógena puede influir en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio en pacientes que se someten a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: la mayoría de los estudios clínicos en la literatura sobre artroplastia articular total (ATA) constatan una asociación entre transfusiones de sangre alógena y TEV después de cirugía ortopédica; estas asociaciones son suficientes para instar a los cirujanos a minimizar el uso de transfusiones alógicas de sangre en el periodo perioperatorio.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,10%; en desacuerdo: 1,47%; abstención: 3,43% (consenso fuerte).

Justificación: si bien varios factores de riesgo para el desarrollo de TEV ya están establecidos^(429,430), otros todavía están siendo ampliamente debatidos^(430,431). Un factor de riesgo potencialmente modificable que ha destacado debido a su uso frecuente es la transfusión de sangre alógena⁽⁴³²⁻⁴³⁴⁾. Los médicos y los cirujanos ortopédicos en particular tienden a prescribir transfusiones de sangre en exceso⁽⁴³⁵⁻⁴³⁸⁾. De hecho, la cirugía ortopédica representa la razón más común para la transfusión de sangre alógena en pacientes sometidos a procedimientos electivos, lo que representa casi el 10% de todas las unidades de concentrados de hematies transfundidas en el hospital^(436,437). Los mecanismos biológicos que justifican el aumento del riesgo trombótico después de una transfusión de sangre han sido bien descritos^(439,440). Se han

hecho varios intentos para evaluar esta relación en estudios clínicos. Los datos de diferentes registros han demostrado una asociación entre las transfusiones de sangre y el TEV, aunque todos los estudios publicados hasta la fecha han utilizado la misma base de datos del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)⁽⁴³²⁻⁴³³⁾, presentando limitaciones inherentes⁽⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁵⁾. Goel *et al.* analizaron 750.937 pacientes de esta base de datos, de los cuales 153.320 se sometieron a cirugía ortopédica. Los resultados de su análisis de subgrupos mostraron una razón de probabilidad (*odds ratio* –OR–) ajustada de 1,7 –intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,5-2,0– para el desarrollo de TEV después de una transfusión de sangre⁽⁴³²⁾. Acuña *et al.* utilizaron la misma base de datos y el mismo plazo para examinar la asociación en 333.463 pacientes sometidos a ATR⁽⁴³³⁾. Si bien encontraron una asociación inicial entre las transfusiones de sangre perioperatorias y la trombosis venosa profunda (TVP) (OR ajustada: 1,32; IC 95%: 1,14-1,53), su análisis de puntuación de propensión pareada no pudo confirmar esta asociación. Una asociación significativa entre las transfusiones perioperatorias de sangre y la embolia pulmonar (EP) tampoco fue detectada tanto en el análisis de regresión como en el análisis de puntuación de propensión. Aoude *et al.*⁽⁴⁴³⁾, por otro lado, utilizando la misma base de datos para analizar pacientes sometidos a fusión lumbar, mostraron una asociación significativa entre las transfusiones y la TVP, así como la EP (OR de 2,69 y 3,55, respectivamente). Sin embargo, esta asociación no se encuentra en pacientes sometidos a fusión torácica, mientras que abordajes anteriores de la columna lumbar condujeron a una tasa significativamente más alta de TEV después de la operación, lo que sugiere que otros factores como la ubicación y el abordaje quirúrgico podrían haber influido en el riesgo de TEV en pacientes de cirugía de columna. Los estudios institucionales también han examinado la asociación entre transfusión de sangre y TEV. Jiang *et al.*⁽⁴⁴⁴⁾ estudiaron una cohorte relativamente pequeña de 715 pacientes sometidos a ATA. Mientras que su tamaño de muestra fue bajo, se observó una alta tasa de eventos (8% desarrollaron TEV), lo que permitió a los autores demostrar una asociación estadísticamente significativa entre transfusiones de sangre alogénica y TEV (OR: 3,9; IC 95%: 1,8-8,4). Estos hallazgos contradijeron a los publicados en un estudio de base de datos de una gran institución recientemente⁽⁴³⁴⁾. Jackson *et al.* no pudieron mostrar una asociación significativa entre transfusiones de sangre perioperatorias y TEV después de ATA primaria después de análisis multivaria-

dos, así como un análisis de sensibilidad usando puntuación de propensión pareada basado en una calculadora de riesgo de TEV (OR: 0,42; IC 95%: 0,12-1,39). Mientras que el estudio de Jackson *et al.* evaluó un gran número de 29.000 ATA, la tasa de eventos fue solo del 1,04% (el número de TEV en el grupo transfundido); posiblemente el estudio no tuvo suficiente potencia para detectar un tamaño del efecto que pudiera ser clínicamente significativo. Si bien el propósito no era evaluar específicamente la relación entre las transfusiones de sangre y el TEV, Parvizi *et al.* evaluaron múltiples factores de riesgo potenciales para TEV en un intento de crear una calculadora de estratificación del riesgo. En la cohorte de 1.721.806 pacientes con ATA, las transfusiones de sangre (prescritas al 21,7% de los pacientes) se encontraban entre los 10 factores más importantes asociados con TEV⁽⁴³⁰⁾.

La evidencia de la cirugía de columna también sugirió una asociación entre las transfusiones de sangre y un mayor riesgo de TEV^(443,445-447). Johnson *et al.*⁽⁴⁴⁶⁾ informaron una tasa de eventos tromboticos del 4,6% en pacientes que se sometieron a fusión espinal y recibieron transfusión de sangre alogénica en comparación con el 1,1% en aquellos que no recibieron una transfusión. Esta relación siguió siendo significativa después de ajustar los factores de confusión (IC 95%: 1,032-1,194; $p = 0,003$). Wang *et al.*⁽⁴⁴⁷⁾ evaluaron 1.346 pacientes sometidos a cirugía de columna estratificados en procedimientos electivos y de urgencia. Mientras que las transfusiones de sangre eran significativamente asociadas con un mayor riesgo de TVP después de procedimientos de urgencias, no se encontró una asociación significativa después de una cirugía electiva.

Estos resultados contradictorios son un testimonio de la inmensa dificultad para aislar una asociación de una sola variable cuando la tasa de eventos es baja y existen muchas variables de confusión. Una posible razón de la discrepancia entre los estudios mencionados podría ser la diferencia en los periodos de tiempo. Cambios en el cuidado perioperatorio que incluyen movilidad temprana, rehabilitación más agresiva, alta el mismo día y transición a ácido acetilsalicílico como el agente quimioproláctico de elección pueden haber confundido los resultados también. Otros posibles factores de confusión incluyen la duración y la complejidad del procedimiento quirúrgico. Pacientes que tienen que someterse a procedimientos largos y complejos tienen más probabilidades de requerir una transfusión de sangre. Estos pacientes tienen cirugías más prolongadas, una recuperación más lenta y, potencialmente, más déficits neuroló-

gicos. Estos factores no han sido aislados y estudiados por separado como posibles factores de riesgo.

Los estudios futuros deben evaluar más a fondo esta relación utilizando datos globales, teniendo en cuenta los muchos factores de confusión asociados con las transfusiones de sangre. Hasta el momento, la literatura no muestra claramente una asociación entre transfusiones de sangre y TEV; la posible asociación parece razonable recomendar un enfoque estricto para minimizar la pérdida de sangre durante la cirugía, reducir el tiempo quirúrgico y desaconsejar el uso sin control de transfusiones de sangre alogénica en el periodo perioperatorio.

Noam Shohat, Tony Tannoury, Giedrius Kvederas

Referencias

429. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16(1):24.
430. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
431. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Roberts CB, Spaulding AC. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):45-51.e3.
432. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, et al. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):826-33.
433. Acuña AJ, Grits D, Samuel LT, Emara AK, Kamath AF. Perioperative Blood Transfusions Are Associated with a Higher Incidence of Thromboembolic Events After TKA: An Analysis of 333,463 TKAs. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Mar 1;479(3):589-600.
434. Jackson A, Goswami K, Yayac M, Tan TL, Clarkson S, Xu C, Parvizi J. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusion With Symptomatic Venous Thromboembolism Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jan;36(1):325-30.
435. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013 Sep; 28(8)(Suppl):34-7.
436. Song K, Pan P, Yao Y, Jiang T, Jiang Q. The incidence and risk factors for allogenic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Aug 28;14(1):273.
437. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, Ulatowski JA. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1):99-106.
438. Soleimanh M, Haghighi M, Mirbolook A, Sedighinejad A, Mardani-Kivi M, Naderi-Nabi B, et al. A Survey on Transfusion Status in Orthopedic Surgery at a Trauma Center. *Arch Bone Jt Surg*. 2016 Jan;4(1):70-4.
439. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017 Oct 19; 130(16):1795-9.
440. Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martínez-Sales V, Portoles M, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood*. 1991 Jul 1;78(1):154-62.

441. Khera R, Angraal S, Couch T, Welsh JW, Nallamothu BK, Girotra S, et al. Adherence to Methodological Standards in Research Using the National Inpatient Sample. *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):2011-8.
442. Teng TL, Menéndez ME, Okike K, Cassidy C, Salzer M. Most Orthopaedic Studies Using the National Inpatient Sample Fail to Adhere to Recommended Research Practices: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Dec; 478(12):2743-8.
443. Aoude T, Nooh A, Fortin M, Aldebeyan S, Jarzem P, Ouellet J, Weber MH. Incidence, Predictors, and Postoperative Complications of Blood Transfusion in Thoracic and Lumbar Fusion Surgery: An Analysis of 13,695 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Global Spine J*. 2016 Dec;6(8):756-64.
444. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 23;14(1):235.
445. Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, Zhao FD. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2205.
446. Johnson DJ, Johnson CC, Cohen DB, Wetzler JA, Kebaish KM, Frank SM. Thrombotic and Infectious Morbidity Are Associated with Transfusion in Posterior Spine Fusion. *HSS J*. 2017 Jul;13(2):152-8.
447. Wang TY, Sakamoto JT, Nayar G, Suresh V, Loriaux DB, Desai R, et al. Independent Predictors of 30-Day Perioperative Deep Vein Thrombosis in 1346 Consecutive Patients After Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):1605-12.

Pregunta 17: A ¿La administración de ácido tranexámico (ATX) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos sin antecedentes o historial de TEV (A)? ¿Y en pacientes con antecedentes de TEV (B)?

Respuesta/Recomendación A: la administración de ATX en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos no aumenta el riesgo de desarrollar TEV en pacientes sin antecedentes o historial de TEV.

Fuerza de la recomendación A: fuerte.

Respuesta/Recomendación B: la administración de ATX en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos no aumenta el riesgo de desarrollar TEV posterior en pacientes con antecedentes de TEV o riesgo de hipercoagulabilidad equivalentemente elevado.

Fuerza de la recomendación B: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,06%; en desacuerdo: 0,98%; abstención: 1,96% (consenso fuerte).

Justificación: el ATX es un agente antifibrinolítico que bloquea los sitios de unión de la lisina en el plasminógeno, evitando así la interacción fibrina-plasminógeno y facilitando la estabilización del coágulo⁽⁴⁴⁸⁾. Administrado por vía intravenosa (i.v.), oral, tópica o en combinaciones i.v.-tópica, se ha demostrado que el ATX disminuye eficazmente

la pérdida de sangre y la mortalidad en el marco de un trauma mayor y, a lo largo de las últimas décadas, ha visto resurgir el interés en la cirugía ortopédica, incluida la reconstrucción de adultos, el trauma ortopédico y la cirugía de columna⁽⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁴⁾. Sin embargo, dada su potencia como estabilizador del coágulo de fibrina, existen dudas teóricas con respecto al riesgo elevado de TEV después de la administración de ATX. En este momento, la evidencia sólida respalda que ATX no está asociado con riesgo elevado de TEV en cirugía ortopédica. En su reciente metaanálisis de 101 estudios de subespecialidades ortopédicas, Taeuber *et al.* encontraron que el ATX i.v. no aumenta significativamente el riesgo de TEV posterior (ATX: 3,6%; control: 2,7%; $p = 0,64$)⁽⁴⁵⁵⁾. Entre las subespecialidades, el ATX ha sido estudiado en el contexto de la artroplastia total articular (ATA). Fillingham *et al.*, en su metaanálisis, demostraron una falta de evidencia para apoyar tasas más altas de TEV en pacientes que reciben ATX en el perioperatorio de ATA primaria, tanto i.v. como tópico u oral⁽⁴⁵⁰⁾. Como resultado de la abrumadora evidencia de que la administración de ATX no conduce a un aumento del riesgo de TEV, la guía de práctica clínica combinada de la American Association of Hip and Knee Surgeons, la American Academy of Orthopaedic Surgeons, la American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine y las Hip and Knee Societies proporcionó una fuerte recomendación con respecto a la administración segura de ATX en pacientes sin antecedentes de TEV⁽⁴⁵⁶⁾. Varios son los ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados que han demostrado un riesgo de TEV equivalente en pacientes que reciben ATX en artroplastia de cadera, rodilla y hombro⁽⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹⁾. No hay estudios que demostraran un mayor riesgo de TEV asociado con ATX. El uso de ATX de rutina está actualmente incorporado en todos los protocolos de recuperación rápida en las prácticas de artroplastia y se ha demostrado que es seguro y eficaz en la reducción de la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones de sangre⁽⁴⁵⁹⁾. También se ha demostrado que la administración de ATX reduce la pérdida de sangre sin aumentar el riesgo de TEV en traumatismos ortopédicos. En un metaanálisis de diferentes ECA, Reale *et al.* demostraron que el riesgo de TEV no aumenta en pacientes que reciben ATX tras procedimientos quirúrgicos ortopédicos que no son artroplastia de los miembros inferiores, como pueden ser fracturas de cadera y artroscopia de rodilla⁽⁴⁶⁰⁾. Esto es particularmente relevante en la cirugía de fractura de cadera, donde el riesgo de mortalidad se ve fuertemente afectado por la pérdida de sangre en el perioperatorio y la necesidad de transfusión en los

pacientes frágiles y, por lo tanto, el ATX puede ser bastante beneficioso con un uso adecuado^(461,462). El uso de ATX en cirugía de columna también ha suscitado interés recientemente en su uso para fusión de un solo nivel en la patología degenerativa de la columna y la cirugía de la deformidad en adultos donde la pérdida de sangre puede ser importante^(452,463). En su metaanálisis de distintos ECA, Cheriyan *et al.* encontraron que la administración i.v. de ATX no aumentó el riesgo de TEV o hematoma local en pacientes sometidos a cirugía cervical y cirugía de columna lumbar⁽⁴⁶³⁾. Existen dudas teóricas razonables sobre el equilibrio entre la pérdida de sangre y la formación de hematoma epidural.

Aunque la mayoría de los estudios publicados sobre ATX específicamente excluyen pacientes con TEV previo, existen datos de calidad moderada que apoyan esta recomendación en cirugía ortopédica para pacientes de alto riesgo con TEV previo u otra afección médica equivalente con alto riesgo de hipercoagulabilidad (p.ej., fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria -EAC-, accidente cerebrovascular, cáncer). En una serie retrospectiva pareada de 1.262 pacientes con TEV previo sometidos a ATA primaria, Sabbag *et al.* encontraron que el riesgo de la recurrencia de TEV no fue significativamente mayor en pacientes que recibieron administración perioperatoria de ATX i.v.⁽⁴⁶⁴⁾. Cuando se realizó un análisis comparativo pareado en los 31 pacientes en su cohorte que experimentaron un TEV recurrente, el uso i.v. de ATX no se asoció de forma independiente con un mayor riesgo. Utilizando una puntuación en la escala de la American Society of Anesthesiologist (ASA) ≥ 3 como paciente de alto riesgo de TEV, Fillingham *et al.*, encontraron que los pacientes de alto riesgo no tenían un mayor riesgo de TEV posterior a la administración de ATX⁽⁴⁵⁰⁾. Este análisis está respaldado por una revisión retrospectiva de historias clínicas de 38.220 pacientes intervenidos con ATA, donde Porter *et al.* concluyeron que los pacientes de alto riesgo que reciben ATX no están asociados con un aumento de los efectos adversos. Se han observado perfiles de riesgo de TEV similares en pacientes ortopédicos con EAC y pacientes con cáncer sometidos a reconstrucción endoprotésica para sarcoma óseo primario o carcinoma metastásico óseo^(465,466).

La decisión de utilizar ATX no debe basarse únicamente en el riesgo teórico de TEV, sino que se debe sopesar todos los riesgos y beneficios del medicamento. Es importante señalar que los pacientes con mayor carga de comorbilidad (p.ej., TEV anterior, EAC, ASA ≥ 3 , malignidad) tienen un mayor riesgo de complicación después de una pérdida significativa de sangre y transfusión de hemoderi-

vados y, como tal, se benefician indirectamente del uso rutinario de ATX donde hay falta de evidencia que sugiera daño por la administración de ATX.

Armin Arshi, Vasili Karas, George C. Babis, Jeffrey J. Mojica, Uzung Yoon, Yale A. Fillingham

Referencias

448. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 9;2015(5):CD004896.
449. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3090-8.e1.
450. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3070-82.e1.
451. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3083-9.e4.
452. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, Cheriyan T, Hoelscher C, Schwab F, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Apr 15;40(8):E443-9.
453. Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, Baaklini LR, McLawhorn AS, Pickard AJ, et al. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid for Total Knee Replacement: A Randomized Double-Blinded Controlled Study of Effects on Tranexamic Acid Levels and Thrombogenic and Inflammatory Marker Levels. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Dec 4;101(23):2120-8.
454. Abdel MP, Chalmers BP, Taunton MJ, Pagnano MW, Trousdale RT, Sierra RJ, et al. Intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: Both effective in a randomized clinical trial of 640 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Jun 20; 100(12):1023-9.
455. Tæuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg*. 2021 Apr 14;156(6):e210884.
456. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, et al. Tranexamic Acid Use in Total Joint Arthroplasty: The Clinical Practice Guidelines Endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3065-9.
457. Abildgaard JT, McEldore R, Hatrapp SJ. Tranexamic acid decreases blood loss in total shoulder arthroplasty and reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016 Oct;25(10):1643-8.
458. Carbone A, Poeran J, Zubizarreta N, Chan J, Mazumdar M, Parsons BO, et al. Administration of tranexamic acid during total shoulder arthroplasty is not associated with increased risk of complications in patients with a history of thrombotic events. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Jan;30(1):104-12.
459. Wang D, Wang HY, Luo ZY, Pei FX, Zhou ZK, Zeng WN. Finding the Optimal Regimen for Oral Tranexamic Acid Administration in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Mar 6; 101(5):438-45.
460. Reale D, Andriolo L, Gursoy S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2021 Jan 16;2021:6961540.
461. Arshi A, Lai WC, Iglesias BC, McPherson EJ, Zeegen EN, Stavakis AI, Sassoon AA. Blood transfusion rates and predictors following geriatric hip fracture surgery. *Hip Int*. 2021 Mar;31(2):272-9.
462. Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Jul;139(7):893-902.
463. Cheriyan T, Maier SP 2nd, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. *Spine J*. 2015 Apr 1;15(4):752-61.
464. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S):S246-50.
465. Haase DR, Templeton KJ, Rosenthal HG, Sweeney KR. Tranexamic Acid in Patients With Cancer Undergoing Endoprosthetic Reconstruction: A Retrospective Review. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 Mar 15;28(6):248-55.
466. Zak SG, Tang A, Sharan M, Warren D, Rozell JC, Schwarzkopf R. Tranexamic Acid Is Safe in Patients with a History of Coronary Artery Disease Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2021 May 19;103(10):900-4.

Pregunta 18: ¿La aplicación de manguito de isquemia en la extremidad inferior influye en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio?

Respuesta/Recomendación: no hay pruebas adecuadas para vincular el uso de manguitos de isquemia en las extremidades inferiores durante procedimientos ortopédicos y TEV postoperatorio.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,58%; en desacuerdo: 4,95%; abstención: 3,47% (consenso fuerte).

Justificación: una revisión sistemática realizada identificó pocos estudios relacionados con el uso de un manguito de isquemia y TEV o EP. Artículos clásicos analizaron la presencia de émbolos mediante ecocardiogramas inmediatamente después de la liberación de un manguito de isquemia del miembro inferior⁽⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹⁾. En un estudio comparativo prospectivo de 24 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR), hubo un aumento de 5,33 veces de grandes émbolos venosos con el uso de un manguito de isquemia neumático⁽⁴⁶⁷⁾. Hay un caso publicado de la muerte de una paciente causada por exanguinación de una extremidad tras el inflado de un manguito de isquemia neumático^(468,469).

Más recientemente, un estudio de alto nivel de evidencia no ha podido demostrar una relación significativa entre el uso de manguitos de isquemia y TEV⁽⁴⁷⁰⁻⁴⁷³⁾. Tres estudios prospectivos aleatorizados que evaluaron el uso de manguitos de isquemia en ATR no han sido capaces de demostrar una diferencia significativa en TEV sintomático⁽⁴⁷¹⁻⁴⁷³⁾. Además, la revisión sistemática y el metaanálisis en cirugías de pie y tobillo demostraron evidencia limitada de un mayor riesgo de TEV

con el uso de un manguito de isquemia⁽⁴⁷⁴⁾. A pesar de la evidencia general limitada para el uso de un manguito de isquemia como factor de riesgo de TEV, la duración del manguito de isquemia se ha asociado con TEV. Dos estudios retrospectivos y uno prospectivo han examinado este tema⁽⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷⁾. En un estudio de registro de 577 ATR primarias, los pacientes demostraron un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP), con un tiempo de manguito de isquemia superior a 100 minutos⁽⁴⁷⁵⁾. Vale la pena señalar que la relación entre el tiempo del manguito de isquemia y el tiempo operatorio es difícil de separar. Un estudio comparativo retrospectivo de un solo cirujano que usó manguito de isquemia de forma rutinaria y otro que no demostró tasas significativamente mayores de TEV con el uso de un manguito de isquemia. Sin embargo, una de las principales variables de confusión fue el tiempo quirúrgico, 72 frente a 36 minutos.

La revisión sistemática de muchos estudios sobre el tema a lo largo de los últimos 10 años muestra una fuerte relación entre un tiempo operatorio más largo y el riesgo de TEV postoperatorio⁽⁴⁷⁸⁾. Para complicar aún más las cosas, hay otros factores que han impedido la investigación definitiva sobre el tema. En un estudio, la profilaxis de la TVP y la deambulación temprana redujeron la incidencia de TEV sintomático⁽⁴⁷⁹⁾. Aunque ha publicado de manera variable, una gran serie mostró una incidencia de TEV después de la ATR primaria inferior al 0,31%⁽⁴⁸⁰⁾. Además, el momento del uso del manguito de isquemia es muy variable entre los cirujanos. Algunos cirujanos han recomendado el uso de un manguito de isquemia durante la cementación en ATR, mientras que otros pueden usar manguito de isquemia para toda la duración del procedimiento. Un estudio prospectivo aleatorizado controlado con un uso parcial frente al uso completo del manguito de isquemia en 64 pacientes no demostró diferencias en los síntomas o el TEV asintomático entre ambos grupos⁽⁴⁸¹⁾.

Se necesitan estudios aleatorizados de alta calidad con potencia adecuada para caracterizar mejor la relación entre el uso de los manguitos de isquemia y el TEV, pero esta propuesta puede resultar difícil de llevar a cabo. Un estudio actual planteó la hipótesis de que se necesitarían un total de 3.400 pacientes para proporcionar un 95% de poder estadístico y un 5% de significación, asumiendo una tasa de presencia de eventos sintomáticos de TEV del 1% y una diferencia mínima clínicamente importante del 1%⁽⁴⁷⁹⁾.

Paul Sousa, Mahmoud A. Hafez, Matthew S. Austin

Referencias

467. Parmet JL, Horrow JC, Berman AT, Miller F, Pharo G, Collins L. The incidence of large venous emboli during total knee arthroplasty without pneumatic tourniquet use. *Anesth Analg*. 1998 Aug;87(2):439-44.
468. Pollard BJ, Lovelock HA, Jones RM. Fatal pulmonary embolism secondary to limb exsanguination. *Anesthesiology*. 1983 Apr;58(4):373-4.
469. Boogaerts JG. Fatal pulmonary embolism during limb exsanguination. *Can J Anaesth*. 1998 Oct;45(10):1031-2.
470. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Oct;127(8):671-5.
471. Kim TK, Bamne AB, Sim JA, Park JH, Na YG. Is lower tourniquet pressure during total knee arthroplasty effective? A prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jun 4;20(1):275.
472. Park JY, Kim SE, Lee MC, Han HS. Elastic pneumatic tourniquet cuff can reduce postoperative thigh pain after total knee arthroplasty: a prospective randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Aug 21;21(1):565.
473. Liu PL, Li DQ, Zhang YK, Lu QS, Ma L, Bao XZ, Zhang M. Effects of Unilateral Tourniquet Used in Patients Undergoing Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2017 May;9(2):180-5.
474. Smith TO, Hing CB. The efficacy of the tourniquet in foot and ankle surgery? A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2010 Mar;16(1):3-8.
475. Olivecrona C, Lapidus LJ, Benson L, Blomfeldt R. Tourniquet time affects postoperative complications after knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2013 May;37(5):827-32.
476. Rathod P, Deshmukh A, Robinson J, Greiz M, Ranawat A, Rodriguez J. Does Tourniquet Time in Primary Total Knee Arthroplasty Influence Clinical Recovery? *J Knee Surg*. 2015 Aug;28(4):335-42.
477. Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Mar;40(3):330-5.
478. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
479. Wilson DGG, Poole WEC, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016 Aug;98-B(8):1056-61.
480. Faour M, Piuze NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S):S131-5.
481. Chen S, Li J, Peng H, Zhou J, Fang H, Zheng H. The influence of a half-course tourniquet strategy on peri-operative blood loss and early functional recovery in primary total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2014 Feb;38(2):355-9.

Pregunta 19: ¿La aplicación de manguito de isquemia en la extremidad superior influye en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio?

Respuesta/Recomendación: no parece haber una alta tasa de TEV después del uso de manguitos de isquemia para la cirugía de las extremidades superiores.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,55%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 2,96% (consenso fuerte).

Justificación: los manguitos de isquemia arteriales se usan comúnmente para lograr un campo operatorio sin sangre. Si bien hay algunos datos que sugieren un aumento en las tasas de TEV en las cirugías de las extremidades inferiores, este tipo de datos no existe en la extremidad superior. La mayoría de la literatura relacionada con el uso de manguitos de isquemia en la extremidad superior se centra en una evaluación del dolor y las complicaciones postoperatorias, como hematoma e isquemia de las extremidades. La mayoría de los datos son de series de casos de nivel IV o estudios comparativos de nivel III⁽⁴⁸²⁾. Ningún estudio demuestra un aumento de los síntomas de TEV con el uso de manguito de isquemia en la extremidad superior; sin embargo, ningún estudio evaluó específicamente la posible asociación entre el TEV y el uso del manguito de isquemia en las extremidades superiores. Hay un ensayo controlado aleatorizado que compara procedimientos manuales realizados con o sin el uso de un manguito de isquemia⁽⁴⁸³⁻⁴⁸⁵⁾. Del mismo modo, los autores no evaluaron específicamente TEV y no reportan ninguna diferencia basada en el uso de manguitos de isquemia.

Surena Namdari, Samir Mehta

Referencias

482. Britt CJ, Hwang MS, Vila PM, Dang RP, Fleming SI, Patel AM, et al. Tourniquet use and factors associated with hematoma formation in free tissue transfer. *Am J Otolaryngol*. 2020 May-Jun;41(3):1024-04.
483. Saleh E, Saleh J, Govshievich A, Ferland-Caron G, Lin JC, Tremblay DM. Comparing Minor Hand Procedures Performed with or without the Use of a Tourniquet: A Randomized Controlled Trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Apr 8;9(4):e3513.
484. Drolet BC, Okhah Z, Phillips BZ, Christian BP, Akelman E, Katarincic J, Schmidt ST. Evidence for safe tourniquet use in 500 consecutive upper extremity procedures. *Hand (N Y)*. 2014 Dec;9(4):494-8.
485. Omeroğlu H, Uçaner A, Tabak AY, Güney O, Biçimoğlu A, Günel U. The effect of using a tourniquet on the intensity of postoperative pain in forearm fractures. A randomized study in 32 surgically treated patients. *Int Orthop*. 1998;22(6):369-73.

Pregunta 20: ¿La heparina intraoperatoria es efectiva y segura para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: se ha investigado la administración intravenosa (i.v.) de heparina intraoperatoria a pacientes sometidos a artroplas-

tia total de cadera (ATC) y se ha encontrado que es segura y eficaz en la prevención del TEV postoperatorio. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de esta modalidad en otros procedimientos ortopédicos.

Fuerza de la recomendación: moderada (para la cadera).

Voto de los delegados: de acuerdo: 84,06%; en desacuerdo: 8,70%; abstención: 7,25% (consenso fuerte).

Justificación: existe un mayor riesgo de TEV después de una cirugía mayor ortopédica, como ATC, artroplastia total de rodilla (ATR) o cirugía de columna⁽⁴⁸⁶⁾. El estímulo inicial para la formación de un trombo ocurre durante la cirugía, pero la mayoría de los regímenes para la profilaxis del TEV comienzan en el postoperatorio⁽⁴⁸⁷⁾. En un ensayo controlado aleatorio (ECA) que comparó la heparina de bajo peso molecular (HBPM) de comienzo dentro de las 2 horas antes de la cirugía frente a 4 horas después de la cirugía y frente a warfarina para ATC, el riesgo de sangrado fue mayor en los pacientes que comenzaron con HBPM preoperatoria⁽⁴⁸⁸⁾. Durante la cirugía, particularmente durante la ATC, hay activación de la coagulación, medida como niveles aumentados del complejo trombina-antitrombina, fragmento de protrombina 1+2, péptido A de fibrinógeno y dímero D después de fresar el fémur durante la inserción del componente femoral de la prótesis⁽⁴⁸⁹⁾. Estos hallazgos llevaron a la evaluación de la administración de heparina intraoperatoria para reducir la formación de trombos en la etapa temprana. Se utilizó heparina no fraccionada (HNF) porque había experiencia de administración i.v. de heparina durante la cirugía de derivación cardiaca. Además, la HNF se puede revertir eficazmente con protamina en caso de aumento del sangrado.

Se han publicado 3 ECA que comparan HNF i.v. intraoperatoria con placebo, 2 en ATC^(490,491) y 1 en ATR⁽⁴⁹²⁾. En los ensayos en ATC, todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (AAS) 650 mg al día durante 11 a 30 días después de la operación, lo que podría haber atenuado el efecto de la heparina intraoperatoria. Los regímenes de HNF difirieron: en el estudio de Sharrock *et al.* se administraron 1.000 unidades de HNF antes de la cirugía más 500 unidades cada 30 min durante la cirugía⁽⁴⁹⁰⁾, en el estudio de Westrich *et al.* se administraron 15 unidades/kg de HNF al final de la reconstrucción acetabular⁽⁴⁹¹⁾ y en el estudio de Giachino *et al.* se administraron 100 unidades/kg de HNF antes del inflado del manguito de isquemia durante ATR y la HNF se revirtió posteriormente con protamina⁽⁴⁹²⁾. En el estudio de Sharrock *et al.* hubo una reducción

de la trombosis venosa profunda (TVP) detectada con venografía y también de la embolia pulmonar (EP) en el grupo de HNF, pero también aumentó la pérdida de sangre intraoperatoria⁽⁴⁹⁰⁾. En el estudio de Westrich *et al.* no hubo diferencias en los 2 grupos con respecto al TEV, la pérdida de sangre perioperatoria y el drenaje postoperatorio⁽⁴⁹¹⁾. El estudio de Giachino *et al.* evaluó el TEV, interpretado principalmente como émbolos grasos en la aurícula derecha después de la liberación del manguito de isquemia, sin detectar ninguna diferencia entre grupos⁽⁴⁹²⁾. Un estudio adicional incluyó a 26 pacientes sometidos a ATC que fueron aleatorizados en 2 grupos (un grupo que recibió HNF y otro grupo que no recibió ninguna profilaxis) y encontró que el nivel de dímero D y otros parámetros de coagulación se redujeron en el grupo que recibió HNF⁽⁴⁹³⁾. Se han realizado varios estudios prospectivos de cohortes comparando diferentes regímenes de HNF intraoperatoria para ATC⁽⁴⁹⁴⁾ o comparando 2 pequeñas cohortes con o sin HNF intraoperatoria para ATC⁽⁴⁹⁵⁾ o para ATR⁽⁴⁹⁶⁾ sin ninguna diferencia en el resultado, o comparando con estudios históricos que no utilizaron HNF intraoperatoria pero sin una clara diferencia en TEV sintomático⁽⁴⁹⁷⁾. La excepción es para una de las cohortes (dosis ajustada de heparina) en el estudio de Huo *et al.*, porque en comparación con un grupo control histórico no hubo una reducción del TEV ($p = 0,37$)⁽⁴⁹⁴⁾. Otro estudio prospectivo en ATR tenía una cohorte de un solo brazo sin ningún grupo con el que comparar⁽⁴⁹⁸⁾. Un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con cirugía de columna lumbar comparó HNF 50-75 unidades/kg con un grupo control sin diferencia en el TEV o pérdida de sangre (después de los ajustes por factores de confusión)⁽⁴⁹⁹⁾.

En una revisión retrospectiva de 2 cohortes muy grandes con ATC y ATR, los pacientes recibieron 1.000 UI de HNF tras la incisión de la piel y 500 unidades intraoperatoriamente, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de EP mortal frente a controles históricos⁽⁵⁰⁰⁾. Finalmente, una revisión retrospectiva de pacientes con antecedentes de TEV y sometidos a ATC con HNF 10 unidades/kg antes de la preparación del canal femoral tuvo resultados no concluyentes, ya que no había grupo control y se utilizaron diferentes regímenes antitrombóticos postoperatoriamente⁽⁵⁰¹⁾. En cuanto a la seguridad, a excepción del estudio de Sharrock *et al.*⁽⁴⁹⁴⁾, no hubo ningún estudio que mostrara aumento significativo del sangrado con heparina intraoperatoria (después de ajustes, en su caso) y el estudio mencionado utilizó dosis de 500 unidades de heparina cada 30 minutos duran-

te la cirugía, que suma más heparina que cualquier régimen posterior.

Cabe señalar que casi todos los estudios en pacientes con ATC utilizaron anestesia regional, lo que contribuye a una reducción en la incidencia de TEV y puede haber sido una variable de confusión. A pesar de la demostración de coagulación activada durante la cirugía ortopédica mayor, no existe evidencia clínica de alta calidad que respalde el beneficio de la HNF intraoperatoria para todos los procedimientos ortopédicos. El único beneficio potencial de la administración intraoperatoria de HNF puede ser en pacientes sometidos a ATC.

Sam Schulman, Alfredas Smailys, Nigel Sharrock

Referencias

486. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
487. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med. 2002 Jul 8;162(13):1451-6.
488. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al.; The North American Fracture Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2199-207.
489. Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1995 Oct;319:16-27.
490. Sharrock NE, Brien WW, Salvati EA, Mineo R, Garvin K, Sculco TP. The effect of intravenous fixed-dose heparin during total hip arthroplasty on the incidence of deep-vein thrombosis. A randomized, double-blind trial in patients operated on with epidural anesthesia and controlled hypotension. J Bone Joint Surg Am. 1990 Dec; 72(10):1456-61.
491. Westrich GH, Salvati EA, Sharrock N, Potter HG, Sánchez PM, Sculco TP. The effect of intraoperative heparin administered during total hip arthroplasty on the incidence of proximal deep vein thrombosis assessed by magnetic resonance venography. J Arthroplasty. 2005 Jan;20(1):42-50.
492. Giachino AA, Rody K, Turek MA, Miller DR, Wherrett C, Moreau G, et al. Systemic fat and thrombus embolization in patients undergoing total knee arthroplasty with regional heparinization. J Arthroplasty. 2001 Apr;16(3):288-92.
493. Tomita M, Motokawa S. Intraoperative heparin injection reduced D-dimer and TAT levels after total hip arthroplasty. Acta Med Nagasaki. 2008;53:9-13.
494. Huo MH, Salvati EA, Sharrock NE, Brien WW, Sculco TP, Pellicci PM, et al. Intraoperative heparin thromboembolic prophylaxis in primary total hip arthroplasty. A prospective, randomized, controlled, clinical trial. Clin Orthop Relat Res. 1992 Jan;274:35-46.
495. Maezawa K, Nozawa M, Aritomi K, Kubota M, Shitoto K, Kurosawa H. Changes of D-dimer after total hip arthroplasty in patients with and without intraoperative heparin. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Jan;128(1):37-40.
496. Westrich GH, Menezes A, Sharrock N, Sculco TP. Thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty using in-

- traoperative heparin and postoperative pneumatic foot compression. *J Arthroplasty*. 1999 Sep;14(6):651-6.
497. González Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriax G, Sculco TP, Sharrock NE, Salvati EA. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Mar;444(444):146-53.
 498. Mant MJ, Russell DB, Johnston DW, Donahue PA. Intraoperative heparin in addition to postoperative low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Jan;82(1):48-9.
 499. Sim EM, Claydon MH, Parker RM, Malham GM. Brief intraoperative heparinization and blood loss in anterior lumbar spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2015 Sep;23(3):309-13.
 500. Nassif JM, Ritter MA, Meding JB, Keating EM, Faris PM. The effect of intraoperative intravenous fixed-dose heparin during total joint arthroplasty on the incidence of fatal pulmonary emboli. *J Arthroplasty*. 2000 Jan;15(1):16-21.
 501. González Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2020 Jul;102-B(7_Supple_B):71-7.

Pregunta 21: ¿Influye el tipo de anestesia administrada en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: el uso de anestesia neuroaxial está asociado con un riesgo reducido de TEV después de la artroplastia de la articulación de la extremidad inferior y debe considerarse como parte de un régimen de profilaxis multimodal cuando sea factible.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,58%; en desacuerdo: 2,46%; abstención: 2,96% (consenso fuerte).

Justificación: muchos procedimientos ortopédicos realizados en las extremidades son susceptibles de anestesia regional (neuroaxial y/o bloqueos de los nervios periféricos) en lugar de –o además de– la anestesia general. Este enfoque se ha relacionado con un mejor control del dolor, vasodilatación mediada por el sistema simpático y reducción en la respuesta general al estrés⁽⁵⁰²⁾. A pesar de las muchas publicaciones de los beneficios de la anestesia regional para mitigar el riesgo de complicaciones perioperatorias, solo se dispone de datos sobre el impacto de la anestesia regional en el riesgo de eventos tromboembólicos casi exclusivamente para la artroplastia total de la articulación. Aquí, el trabajo reciente del grupo de consenso del International Consensus Group on Anesthesia Related Outcomes after Surgery (ICAROS), que se basó en una extensa revisión y análisis de la literatura, sugirió que el uso de la anestesia neuroaxial frente a la general se asoció con una reducción del 48 y el 37% en el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) para artroplastia total de cadera (ATC), y

una reducción del 33 y el 21% en el riesgo de los mismos criterios de valoración para la artroplastia total de rodilla (ATR), respectivamente⁽⁵⁰³⁾. Este beneficio también se observó cuando el análisis se restringió a los estudios en los que la quimioprofilaxis se usaba de forma rutinaria. Las conclusiones no se vieron afectadas por el análisis de: 1) estudios publicados después de 1995 para reflejar una práctica actualizada; y 2) solo ensayos controlados aleatorizados como se supone a la inclusión de datos observacionales. Además, al combinar técnicas regionales con anestesia general, se observó un beneficio adicional, lo que sugiere un beneficio intrínseco de la anestesia neuroaxial que fue independiente de la ausencia de un enfoque anestésico general.

Hay escasez de literatura sobre el impacto de la anestesia sobre el riesgo tromboembólico en otros tipos de cirugía ortopédica. Sin embargo, la elección de la técnica anestésica y la analgesia también debe tener en cuenta las reacciones adversas adicionales (es decir, riesgo de infección, compromiso pulmonar y cardíaco, etc.), muchos de los cuales se reducen sustancialmente con el uso de abordajes anestésicos regionales. Además, el impacto de las técnicas anestésicas y analgésicas en el TEV deben reevaluarse continuamente a la luz de los avances recientes, como los relacionados con los procesos de recuperación optimizada después de la cirugía (*enhanced recovery after surgery* –ERAS–).

Stavros G. Memsoudis, Crispiana Cozowicz, Eugene R. Viscusi

Referencias

502. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? *Anaesthesia*. 2020 Jan;75(Suppl 1):e54-61.
503. Memsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Sep;123(3):269-87.

Pregunta 22: ¿El uso de cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) durante los procedimientos ortopédicos influye en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) subsiguiente?

Respuesta/Recomendación: aunque el cemento de PMMA y sus componentes no han demostrado ser trombogénicos *in vitro*, el uso del cemento de PMMA influye en el riesgo de embolización posterior, parte de la cual puede etiquetarse como TEV.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 84,77%; en desacuerdo: 9,64%; abstención: 5,58% (consenso fuerte).

Justificación: el cemento óseo de PMMA se usa ampliamente en una variedad de aplicaciones clínicas en cirugía ortopédica, incluyendo la fijación de implantes, la cirugía craneal y la fijación espinal⁽⁵⁰⁴⁾. El cemento óseo consta de 2 componentes. Por lo general, el polvo se compone del polímero, un iniciador y un componente para opacificar. El líquido consiste en el monómero, el acelerador y el inhibidor⁽⁵⁰⁵⁾. Un estudio *in vitro* realizado por Blinc *et al.* encontró que la superficie de cemento óseo envejecido o fresco no mostró trombogenicidad y que el componente líquido del cemento óseo inhibía tanto la agregación plaquetaria como la coagulación del plasma, pero no a concentraciones que cabría esperar *in vivo*⁽⁵⁰⁶⁾. De igual forma, Cenni *et al.* evaluaron la compatibilidad del cemento óseo a base de metacrilato sobre el plasma, células endoteliales humanas cultivadas y una suspensión de eritrocitos. Ese estudio no encontró ningún efecto del cemento sobre la fase plasmática de la coagulación, no indujo la expresión de células endoteliales o actividad procoagulante, y no tuvo efecto hemolítico sobre los eritrocitos⁽⁵⁰⁷⁾. Un estudio de seguimiento realizado por el mismo grupo que involucró la prueba de 7 cementos óseos diferentes no encontró inducción de hemólisis ni ninguna activación de la vía intrínseca de la coagulación *in vitro*⁽⁵⁰⁸⁾.

Los estudios en animales, utilizando un modelo canino, respaldan los hallazgos *in vitro* y no implican que el monómero desempeñe un papel en eventos cardiopulmonares/vasculares⁽⁵⁰⁹⁻⁵¹¹⁾. Las observaciones clínicas, sin embargo, han identificado un fenómeno embólico asociado con el uso de cemento óseo de PMMA. La literatura sobre cirugía espinal es rica en complicaciones reportadas de embolismo pulmonar no trombótico con cemento debido a extravasación intravascular de cemento líquido presurizado durante los procedimientos de vertebroplastia percutánea (VPP) y cifoplastia con balón (CPB)⁽⁵¹²⁻⁵¹⁵⁾. La embolización de la circulación pulmonar con pequeñas cantidades de cemento suele ser asintomática y con frecuencia se identifica incidentalmente en la radiografía simple y la tomografía computarizada (TC) de tórax⁽⁵¹⁶⁻⁵²⁰⁾. La incidencia de embolización pulmonar con cemento varía del 3,5 al 23% según las imágenes y parece que subestima la verdadera incidencia de extravasación de cemento en la circulación pulmonar⁽⁵¹⁴⁾. Varias técnicas han sido introducidas para reducir con éxito el riesgo de embolia pulmonar por cemento, ya sea por monitorización intensiva usando fluoroscopia TC⁽⁵²¹⁻⁵²³⁾ o por reducción de la presión en el cuerpo vertebral antes o durante la inyección de cemento⁽⁵²⁴⁻⁵²⁷⁾. No existen guías

basadas en la evidencia sobre el manejo terapéutico de los pacientes con embolismo pulmonar por cemento, aunque los enfoques varían desde la observación en pacientes asintomáticos hasta la anticoagulación durante 3-6 meses en individuos sintomáticos⁽⁵¹⁴⁾.

Se han observado eventos embólicos y trombóticos en asociación con el uso de cemento óseo de PMMA desde los primeros días de la artroplastia que afectaba tanto a la cadera como a la rodilla, así como en el hombro y en procedimientos oncológicos⁽⁵⁰⁴⁾. Los estudios prospectivos que involucran el uso de ecocardiografía transesofágica (ETE) documentan émbolos de grasa y médula ósea durante la preparación ósea, la cementación y la inserción de implantes⁽⁵²⁸⁻⁵³⁰⁾. Las manifestaciones clínicas de esta embolización van desde hipoxia transitoria, pérdida de conciencia, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) hasta incluso la muerte⁽⁵³¹⁻⁵³²⁾. El desarrollo de esta entidad clínica ha sido diversamente descrito como síndrome de implantación de cemento óseo (SICO) o síndrome de embolia grasa (SEG), los cuales no se conocen por completo, ya que ocurren como complicaciones raras no trombogénicas en pacientes después de una artroplastia total de cadera (ATC) y de rodilla (ATR). Un estudio prospectivo de Morda *et al.*, sobre pacientes con fracturas del cuello femoral, no identificó alteraciones en la coagulación basadas en estudios de tromboelastografía que desempeñaran ningún papel en el desarrollo de SICO⁽⁵³³⁾. El tratamiento de SICO y SEG en los centros consiste en atención de apoyo, reanimación con líquidos, posible uso de corticosteroides y apoyo respiratorio ante SDRA⁽⁵³⁴⁾.

Con respecto al riesgo de TEV, un metaanálisis de Li *et al.* comparó la eficacia y la seguridad en hemiartroplastia cementada y no cementada en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con fractura del cuello femoral. Ese metaanálisis involucró 8 ensayos controlados aleatorios (ECA) que abarcaron 1.577 caderas. La incidencia de la embolia pulmonar (EP) fue mayor de manera estadísticamente significativa en el grupo cementado⁽⁵³⁵⁾. Por el contrario, sin embargo, Liu *et al.* no encontraron diferencias en complicaciones cardiovasculares, incluida la EP, en sus metaanálisis de 15 ECA que incluyeron 3.790 pacientes que compararon hemiartroplastia cementada *versus* no cementada para pacientes ancianos con una fractura desplazada del cuello femoral⁽⁵³⁶⁾.

En asociación con ATC, los émbolos de grasa y médula que ocurren con la cementación, se encontró que se reducían cuando se usaban cambios en la técnica quirúrgica, implicando métodos tales como

la aspiración ósea al vacío^(537,538). Los contenidos de la médula se consideran activadores de la cascada de la coagulación cuando se introducen en el espacio intravascular⁽⁵³⁹⁾. En un ECA prospectivo de Pitto *et al.*, una reducción de la embolización de la grasa y la médula ósea demostrada a través de ETE utilizando una técnica de vacío óseo resultó en una reducción estadísticamente significativa en los eventos de TEV en comparación con la cementación estándar⁽⁵⁴⁰⁾. Con respecto a la ATR, hay información limitada disponible sobre el riesgo de TEV y la fijación. En una revisión retrospectiva de Hitos *et al.*, la ATR cementada se asoció con una tasa de trombosis venosa profunda (TVP) que fue mayor que en la ATR no cementada de manera estadísticamente significativa⁽⁵⁴¹⁾. Un ECA con criterios de valoración venográficos de Clark *et al.*, que comparaba ATR no cementada, ATR cementada y ATC cementada, encontró una mayor longitud del trombo con ATR cementada, pero sin diferencia en la incidencia de TVP entre los 3 grupos⁽⁵⁴²⁾. Dos estudios prospectivos de cohortes que tenían poca potencia no encontraron ningún efecto del cemento frente al no cemento en la tasa de TVP después de ATR^(543,544). La técnica quirúrgica, la localización anatómica y la selección del paciente parecen jugar un papel importante en la mitigación de riesgo de TEV al utilizar cemento de PMMA.

Louis M. Kwong, Yoshi P. Djaja, Brett Levine

Referencias

504. Charnley J. Acrylic Cement in Orthopaedic Surgery. E&S Livingstone; 1970.
505. U.S. Food & Drug Administration. Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement - Class II Special Controls Guidance Document for Industry and FDA. March 25, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/polymethylmethacrylate-pmma-bone-cement-class-ii-special-controls-guidance-document-industry-and-fda>.
506. Blinec A, Bozic M, Vengust R, Stegmar M. Methyl-methacrylate bone cement surface does not promote platelet aggregation or plasma coagulation in vitro. *Thromb Res*. 2004;114(3):179-84.
507. Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Stea S, Savarino L, Corradini A, Di Leo A. No effect of methacrylate-based bone cement CMW 1 on the plasmatic phase of coagulation, red blood cells and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand*. 2001 Feb;72(1):86-93.
508. Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Savarino L, Stea S, Corradini A. Evaluation of the effect of seven acrylic bone cements on erythrocytes and plasmatic phase of coagulation. *Biomaterials*. 2001 Jun;22(11):1321-6.
509. Orsini EC, Byrck RJ, Mullen JB, Kay JC, Waddell JP. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components. The role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg Am*. 1987 Jul;69(6):822-32.
510. Modig J, Busch C, Waernbaum G. Effects of graded infusions of monomethylmethacrylate on coagulation, blood lipids, respiration and circulation. An experimental study in dogs. *Clin Orthop Relat Res*. 1975 Nov-Dec;(113):187-97.
511. McLaughlin RE, DiFazio CA, Hakala M, Abbott B, MacPhail JA, Mack WP, Sweet DE. Blood clearance and acute pulmonary

- toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Dec;55(8):1621-8.
512. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, Kang HS. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):250-9.
513. Wang LJ, Yang HL, Shi YX, Jiang WM, Chen L. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review. *Orthop Surg*. 2012 Aug;4(3):182-9.
514. Krueger A, Blommel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2009 Sep;18(9):1257-65.
515. Venmans A, Lohle PNM, van Rooij WJ, Verhaar HJJ, Mali WPTM. Frequency and outcome of pulmonary polymethylmethacrylate embolism during percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Nov;29(10):1983-5.
516. Luetmer MT, Bartholmai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Apr;32(4):654-7.
517. Lee U, Choi AL, Yie MY, Yoon JY, Jeon EY, Koh SH, et al. CT evaluation of local leakage of bone cement after percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty. *Acta Radiol*. 2010 Jul;51(6):649-54.
518. Chang CY, Huang SF. Asymptomatic pulmonary cement embolism. *CMAJ*. 2017 Apr 10;189(14):E543.
519. Habib N, Maniatis T, Ahmed S, Kilkeny T, Alkaied H, Elsayegh D, et al. Cement pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: an overview. *Heart Lung*. 2012 Sep-Oct;41(5):509-11.
520. Masala S, Mastrangeli R, Petrella MC, Massari F, Ursone A, Simonetti G. Percutaneous vertebroplasty in 1,253 levels: results and long-term effectiveness in a single centre. *Eur Radiol*. 2009 Jan;19(1):165-71.
521. Trumm CG, Pahl A, Helmberger TK, Jakobs TF, Zech CJ, Stahl R, et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy: technical results, PMMA leakages, and complications in 202 patients. *Skeletal Radiol*. 2012 Nov;41(11):1391-400.
522. Caudana R, Renzi Brivio L, Ventura L, Aitini E, Rozzanigo U, Barai G. CT-guided percutaneous vertebroplasty: personal experience in the treatment of osteoporotic fractures and dorsolumbar metastases. *Radiol Med*. 2008 Feb;113(1):114-33.
523. Potet J, Weber-Donat G, Curis E, Arnaud FX, Thome A, Valbousquet L, et al. Incidence of pulmonary cement embolism after real-time CT fluoroscopy-guided vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Dec;24(12):1853-60.
524. Chu W, Tsuei YC, Liao PH, Lin JH, Chou WH, Chu WC, Young ST. Decompressed percutaneous vertebroplasty: a secured bone cement delivery procedure for vertebral augmentation in osteoporotic compression fractures. *Injury*. 2013 Jun;44(6):813-8.
525. Shengzhong M, Dongjin W, Shiqing W, Yang S, Peng R, Wanli M, Chunzheng G. Modification of percutaneous vertebroplasty for painful old osteoporotic vertebral compression fracture in the elderly: preliminary report. *Injury*. 2012 Apr;43(4):486-9.
526. Hershkovich O, Lucantoni C, Kapoor S, Boszczyk B. Bone marrow washout for multilevel vertebroplasty in multiple myeloma spinal involvement. Technical note. *Eur Spine J*. 2019 Jun;28(6):1455-60.
527. Wei H, Ma X. Application of unilateral multiple channels approach in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Oct 31;63(10):69-73.
528. Lafont ND, Kalonji MK, Barre J, Guillaume C, Boogaerts JG. Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can J Anaesth*. 1997 Feb;44(2):112-7.
529. Lafont ND, Kostucki WM, Marchand PH, Michaux MN, Boogaerts JG. Embolism detected by transoesophageal echocardiography during hip arthroplasty. *Can J Anaesth*. 1994 Sep;41(9):850-3.
530. Murphy P, Edelist G, Byrck RJ, Kay JC, Mullen JB. Relationship of fat embolism to haemodynamic and echocardiographic

changes during cemented arthroplasty. Can J Anaesth. 1997 Dec;44(12):1293-300.

531. Parvizi J, Holliday AD, Ereth MH, Lewallen DG. The Frank Stinchfield Award. Sudden death during primary hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1999 Dec;(369):39-48.
532. Patterson BM, Healey JH, Cornell CN, Sharrock NE. Cardiac arrest during hip arthroplasty with a cemented long-stem component. A report of seven cases. J Bone Joint Surg Am. 1991 Feb;73(2):271-7.
533. Mordà M, Pini S, Celli F, Casella F, Parchi P, Piolanti N, et al. Bone cement implantation syndrome: a thromboelastographic study of the effect of bone cement on coagulation. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Oct-Dec; 31(4)(suppl 1):121-7.
534. Kwiatk ME, Seamon MJ. Fat embolism syndrome. Int J Crit Illn Inj Sci. 2013 Jan;3(1):64-8.
535. Li N, Zhong L, Wang C, Xu M, Li W. Cemented versus uncemented hemi-arthroplasty for femoral neck fractures in elderly patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2020 Feb; 99(8):e19039.
536. Liu B, Li A, Wang J, Wang H, Zhai G, Ma H, et al. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for elderly patients with displaced fracture of the femoral neck: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21731.
537. Pitto RP, Koessler M, Kuehle JW. Comparison of fixation of the femoral component without cement and fixation with use of a bone-vacuum cementing technique for the prevention of fat embolism during total hip arthroplasty. A prospective, randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am. 1999 Jun;81(6):831-43.
538. Pitto RP, Koessler M, Draenert K. The John Charnley Award. Prophylaxis of fat and bone marrow embolism in cemented total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1998 Oct;(355):23-34.
539. Campos J, Brill A. The role of bone marrow-derived cells in venous thromboembolism. Int J Biochem Cell Biol. 2020 Nov;128:105850.
540. Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Troeger M, Koessler M. Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip arthroplasty reduces the incidence of postoperative deep-vein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am. 2002 Jan;84(1):39-48.
541. Hiltos K, Fletcher JP. Venous thromboembolism following primary total knee arthroplasty. Int Angiol. 2006 Dec;25(4):343-51.
542. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Cement as a risk factor for deep-vein thrombosis. Comparison of cemented TKR, uncemented TKR and cemented THR. J Bone Joint Surg Br. 1998 Jul;80(4):611-3.
543. Kim YH, Kim VE. Factors leading to low incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1991 Dec;(273):119-24.
544. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomized clinical study. J Bone Joint Surg Br. 2003 Jul;85(5):661-5.

Pregunta 23: ¿El posicionamiento intraoperatorio de un paciente sometido a cirugía ortopédica influye en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: aunque el posicionamiento quirúrgico puede influir en el riesgo de TEV después de algunos procedimientos quirúrgicos ortopédicos, no hay estudios de alta calidad que aborden este tema, por lo que recomendamos que los cirujanos basen las decisiones sobre el abordaje del sitio quirúrgico en su experiencia como estrategia para reducir el riesgo de TEV.

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,04%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 2,46% (consenso fuerte).

Justificación: el posicionamiento intraoperatorio del paciente ha demostrado influir en el tiempo operatorio, la pérdida de sangre y el riesgo de TEV en una variedad de procedimientos quirúrgicos⁽⁵⁴⁵⁾. El posicionamiento quirúrgico, que está fuertemente relacionado con el abordaje del sitio quirúrgico, puede afectar los 3 componentes de la tríada de Virchow. Por ejemplo, la posición prona a menudo conduce a un retorno venoso reducido debido a la compresión abdominal y de las venas femorales⁽⁵⁴⁵⁾; la extensión intraoperatoria de la cadera y la rodilla también puede disminuir el drenaje venoso de las piernas⁽⁵⁴⁶⁾. Por lo tanto, el posicionamiento del paciente se ha propuesto como una opción potencialmente modificable de los factores de riesgo de TEV en pacientes ortopédicos. Sin embargo, los datos sobre este tema son extremadamente limitados y demasiado heterogéneos para permitir la determinación de tasas de TEV con diferentes posiciones intraoperatorias para cualquier procedimiento ortopédico dado. Los factores de riesgo quirúrgico más importantes incluyen el abordaje quirúrgico, así como el tipo de procedimiento.

Hombro: la cirugía de hombro abierta o artroscópica se puede realizar ya sea con el paciente colocado en decúbito lateral o en posición de silla de playa⁽⁵⁴⁷⁾. Aunque el riesgo de TEV es muy bajo después de la cirugía de hombro, algunos informes han sugerido que la trombosis venosa profunda (TVP) de la parte superior de la extremidad inferior es más común después de la posición de decúbito lateral⁽⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰⁾. Sin embargo, debido a la escasez de estudios sobre este tema, todavía es prematuro concluir si la posición del paciente afecta a la tasa de TEV después de la cirugía de hombro.

Columna: la posición prona durante la cirugía de columna puede aumentar significativamente la presión intraabdominal, reducir el retorno venoso y aumentar las tasas de sangrado en comparación con otras posiciones⁽⁵⁵¹⁻⁵⁵²⁾. En una base de datos que incluía 357.926 cirugías de columna, se registró TEV en el 0,9% de los pacientes operados en posición supina y en el 1,6% después de un procedimiento en posición de decúbito prono –*hazard ratio* (HR): 1,8–⁽⁵⁵³⁾. Sin embargo, la tasa de TEV se vio más afectada por el diagnóstico subyacente y el tipo de procedimiento. Las directrices recientes del 2019 Congress of Neurological Surgeons basadas en la evidencia sobre el tratamiento del trauma toracolumbar de la columna vertebral no abordaron el posicionamiento intraoperatorio y no recomendaron un abordaje quirúrgico específico⁽⁵⁵⁴⁾.

Tratamiento de la fractura pélvica: diversos enfoques quirúrgicos en la reparación de fracturas pélvicas pueden estar asociados con diferentes tasas de TVP; sin embargo, no hubo estudios de alta calidad que evaluaran el impacto del posicionamiento del paciente sobre el riesgo de TEV tras este procedimiento^(555,556).

Tratamiento de la fractura de cadera: un ensayo aleatorio que asignó 120 pacientes de edad avanzada con fracturas intertrocantericas de cadera en decúbito lateral o posición supina intraoperatoria reportó solo una TVP después de la cirugía⁽⁵⁵⁷⁾. De manera similar, otro estudio de 102 pacientes sometidos a tratamiento de fractura de cadera intertrocanterica no encontró diferencias significativas en ninguna complicación postoperatoria, incluyendo TEV, entre decúbito supino y lateral, aunque el tiempo quirúrgico y la pérdida de sangre fueron mayores en el grupo de decúbito supino⁽⁵⁵⁸⁾.

Artroplastia total de cadera (ATC): estudios previos han demostrado, mediante el uso intraoperatorio de venografía o ecografía Doppler, que los abordajes posterior y lateral de la cadera pueden resultar en la obstrucción de la vena femoral común^(559,560). Sin embargo, la compresión de la vena femoral no se observó con el abordaje anterior⁽⁵⁶¹⁾. No se informaron casos de TEV en un estudio aleatorizado de 100 pacientes sometidos a ATC utilizando abordaje anterior o abordaje lateral⁽⁵⁶²⁾. En un estudio retrospectivo de antes y después, Kawano *et al.* utilizaron abordaje lateral para la ATC realizada en la posición de decúbito lateral y luego un abordaje anterior en decúbito supino⁽⁵⁶³⁾. Sorprendentemente, se encontró TVP asintomática en exámenes de rutina con tomografía computarizada (TC) o ecografía 2 semanas después de la cirugía en el 5% de los 80 pacientes en el grupo de decúbito lateral y el 19% de los 36 pacientes en el grupo supino. Sin embargo, la TVP fue más común en los primeros casos en el grupo en decúbito supino en comparación con los casos posteriores (33 frente a 6%), lo que sugiere que la experiencia del cirujano tuvo un mayor impacto en la incidencia de TVP en comparación con el abordaje quirúrgico o a la posición del paciente.

Artroplastia total de rodilla (ATR): un estudio de ecografía Doppler realizado intraoperatoriamente antes de un procedimiento de ATR encontró que el flujo sanguíneo venoso de la pantorrilla se redujo significativamente con la rodilla en flexión de al menos 90° y que la TVP postoperatoria (especialmente TVP proximal) ocurrió más comúnmente en pacientes con la velocidad de flujo venoso preoperatorio más baja después de la flexión de rodilla⁽⁵⁶⁴⁾. Los autores concluyeron

que la marcada flexión de la rodilla durante la ATR reduce el flujo sanguíneo venoso y puede haber aumentado el riesgo de TVP. Sin embargo, 2 metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) en pacientes con ATR encontraron que la flexión de rodilla postoperatoria después de ATR no se asoció con una diferencia significativa en la tasa de TEV en comparación con la extensión de rodilla^(565,566).

Otros procedimientos ortopédicos: un estudio en 68 pacientes sometidos a reparación electiva del tendón de Aquiles no informó eventos de TEV en pacientes que se sometieron a cirugía en decúbito prono y posiciones de decúbito lateral⁽⁵⁶⁷⁾.

Conclusión: parece haber una diferencia en las tasas de TEV con diferentes posiciones intraoperatorias del paciente en ciertos procedimientos ortopédicos como la cirugía de columna. Sin embargo, cualquiera de las diferencias observadas fueron pequeñas en comparación con el riesgo asociado con el propio procedimiento. En consecuencia, se recomienda que el posicionamiento intraoperatorio del paciente se base en consideraciones tales como el acceso óptimo al sitio quirúrgico, así como la competencia técnica del cirujano, en lugar del riesgo de TEV. Independientemente de la posición del paciente, otros factores importantes que pueden disminuir el riesgo de TEV incluyen posicionamiento y acolchado intraoperatorios cuidadosos, evitar la deshidratación, prevención del aumento de la presión intraabdominal, uso de anestesia regional, procedimientos mínimamente invasivos, movilización postoperatoria rápida y control adecuado del dolor postoperatorio⁽⁵⁶⁸⁾. Cuando se prevé que ocurra estasis venosa, el uso intraoperatorio de los dispositivos de compresión intermitentes debe considerarse, junto con trombopprofilaxis farmacológica adecuada al riesgo⁽⁵⁶⁹⁾.

William H. Geerts, Nicholas M. Siegel, José A. Canseco

Referencias

545. Kwee MM, Ho YH, Rozen WM. The prone position during surgery and its complications: a systematic review and evidence-based guidelines. *Int Surg.* 2015 Feb;100(2):292-303.
546. Pannucci CJ, Henke PK, Cederna PS, Strachn SM, Brown SL, Moote MJ, Campbell DA Jr. The effect of increased hip flexion using stirrups on lower-extremity venous flow: a prospective observational study. *Am J Surg.* 2011 Oct;202(4):427-32.
547. Li X, Eichinger JK, Hartshorn T, Zhou H, Matzkin EG, Warner JP. A comparison of the lateral decubitus and beach-chair positions for shoulder surgery: advantages and complications. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Jan;23(1):18-28.
548. Kuremsky MA, Cain EL Jr, Fleischli JE. Thromboembolic phenomena after arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy.* 2011 Dec;27(12):1614-9.
549. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1):70-4.

550. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Oct; 22(10):1440-8.
551. Schonauer C, Bocchetti A, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. Positioning on surgical table. *Eur Spine J.* 2004 Oct;13(Suppl 1):S50-5.
552. Akinci IO, Tunali U, Kyzy AA, Guresti E, Sencer A, Karasu A, Telci L. Effects of prone and jackknife positioning on lumbar disc herniation surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011 Oct;23(4):318-22.
553. Schairer WW, Pedtke AC, Hu SS. Venous Thromboembolism After Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 May 15;39(11):911-8.
554. O'Toole JE, Kaiser MG, Anderson PA, Arnold PM, Chi JH, Dailey AT, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment of Patients with Thoracolumbar Spine Trauma: Executive Summary. *Neurosurgery.* 2019 Jan 1;84(1):2-6.
555. Sen RK, Kumar A, Tripathy S, Aggarwal S, Khandelwal N. Risk factors of venous thromboembolism in Indian patients with pelvic-acetabular trauma. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2011 Apr;19(1):18-24.
556. Chen K, Ji Y, Huang Z, Navinduth R, Yang F, Sun T, et al. Single Modified Ilioinguinal Approach for the Treatment of Acetabular Fractures Involving Both Columns. *J Orthop Trauma.* 2018 Nov;32(11):e428-34.
557. Xue L, Zha L, Chen Q, Liang YJ, Li KR, Zhou Z, et al. Randomized controlled trials of proximal femoral nail antirotation in lateral decubitus and supine position on treatment of intertrochanteric fractures. *ScientificWorldJournal.* 2013 Mar 27;2013:276015.
558. Li M, Chen J, Ma Y, Li Z, Qin J. [Comparison of proximal femoral nail anti-rotation operation in traction bed supine position and non-traction bed lateral position in treatment of intertrochanteric fracture of femur]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wei Ke Za Zhi.* 2020 Jan 15;34(1):32-6. Chinese.
559. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J.* 1977 Jul 23;2(6081):223-5.
560. Warwick D, Martin AG, Glew D, Bannister GC. Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement. Duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump. *J Bone Joint Surg Br.* 1994 Nov;76(6):998-1001.
561. Stryker LS, Gilliland JM, Odum SM, Mason JB. Femoral Vessel Blood Flow Is Preserved Throughout Direct Anterior Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Jun;30(6):998-1001.
562. Restrepo C, Parvizi J, Pour AE, Hozack WJ. Prospective randomized study of two surgical approaches for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010 Aug;25(5):671-9.e1.
563. Kawano T, Kijima H, Yamada S, Konishi N, Kubota H, Tazawa H, et al. A Comparison of the Incidences of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty between the Direct Anterior Approach and the Direct Lateral Approach, Especially in the Early Period after Introduction of the Direct Anterior Approach. *Adv Orthop.* 2020 Jun 3;2020:4649207.
564. Hadžimehmedagić A, Gavrankapetanović I, Vranić H, Šunje M, Gavrankapetanović F, Papović A, et al. Haemodynamic assessment in simulated operative positions before knee arthroplasty can be useful in deep vein thrombosis prediction. *Int Orthop.* 2015 Sep;39(9):1793-6.
565. Fu X, Tian P, Li ZJ, Sun XL, Ma XL. Postoperative leg position following total knee arthroplasty influences blood loss and range of motion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):771-8.
566. Wu Y, Yang T, Zeng Y, Si H, Li C, Shen B. Effect of different postoperative limb positions on blood loss and range of motion in total knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Jan;37:15-23.
567. Bullock MJ, DeCarbo WT, Hofbauer MH, Thun JD. Repair of Chronic Achilles Ruptures Has a High Incidence of Venous Thromboembolism. *Foot Ankle Spec.* 2017 Oct;10(5):415-20.
568. Petersen PB, Kehlet H, Jørgensen CC; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Safety of In-Hospital Only Thromboprophylaxis after Fast-Track Total Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Follow-Up Study in 17,582 Procedures. *Thromb Haemost.* 2018 Dec;118(12):2152-61.
569. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, García DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3898-944.

Pregunta 24: ¿Existe un sistema o puntuación de estratificación del riesgo validado que se pueda utilizar para determinar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) de un paciente sometido a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: actualmente no existe una puntuación de riesgo validada que pueda usarse en todas las subespecialidades ortopédicas. La mayoría de los estudios sobre escalas de riesgo se han originado a partir de la literatura sobre reemplazo articular y generalmente se usan factores de riesgo similares que clasifican a los pacientes como de alto o bajo riesgo. Desafortunadamente, ninguna de estas escalas ha sido correctamente validada externamente. También carecen de cualquier evaluación de los principales eventos de sangrado. Además, el impacto de estas puntuaciones de riesgo sobre los resultados del paciente y la toma de decisiones sigue siendo desconocido. Se requieren estudios adicionales para abordar estas importantes limitaciones.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,52%; en desacuerdo: 0,00%; abstención: 0,48% (consenso fuerte).

Justificación: existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de TEV después de un procedimiento quirúrgico ortopédico. Estos pueden clasificarse en general como relacionados con el huésped o con la cirugía⁽⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁸⁾. Si bien es importante conocer los factores de riesgo individuales asociados con el TEV, esto solo no siempre contribuye a la toma de decisiones clínicas y la estratificación global del riesgo. En la era de la medicina personalizada, las puntuaciones de riesgo individualizadas son cada vez más necesarias, especialmente al tomar en consideración las muchas opciones farmacológicas y no farmacológicas existentes para la profilaxis del TEV. Una mejor estratificación del riesgo podría ayudar a orientar estas medidas profilácticas a pacientes individuales. Un modelo ideal de estratificación del riesgo debería incluir los siguientes componentes clave:

1. Puntuaciones de riesgo que se deriven de datos que sean a la vez concretos y contemporáneos, teniendo en cuenta cambios re-

cientes en los procedimientos ortopédicos, así como protocolos de recuperación mejorados.

2. Puntuaciones de riesgo específicas del procedimiento, que consideren los factores de riesgo que son exclusivos de cada subespecialidad ortopédica.
3. Que tengan en cuenta factores modificables como procedimiento unilateral vs. procedimientos bilaterales, tipo de anestesia y el uso de ácido tranexámico⁽⁵⁷⁹⁾.
4. Incluir el efecto modificador que los diferentes agentes antitrombóticos tienen sobre el riesgo global. Se asume a menudo que los pacientes con múltiples factores de riesgo y de alto riesgo según las calculadoras de riesgo se beneficiarían de una quimioprofilaxis más potente; sin embargo, estudios recientes han sugerido lo contrario⁽⁵⁸⁰⁾.
5. Ser fácil de usar e interactivo, lo que permitirá al médico evaluar cómo se puede modificar el riesgo individual de un paciente.
6. Predecir eventos hemorrágicos importantes (incluidos problemas relacionados con heridas), que están influenciados por el tipo de quimioprofilaxis elegida.
7. Que distinga claramente entre embolia pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) proximal y TVP distal, ya que cada una puede tener diferentes factores de riesgo, así como diferentes implicaciones con respecto al tratamiento.
8. Incluir validación externa, idealmente en un contexto global, en múltiples estudios consistentes y a través de varias subespecialidades. Por ejemplo, el aumento exponencial del riesgo trombótico con la presencia de múltiples comorbilidades se ha demostrado en otras especialidades, pero necesita ser investigado en la población de artroplastia.

Se pueden utilizar herramientas de aprendizaje automático para identificar las interacciones entre múltiples factores de riesgo. Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó solo documentos relacionados con el desarrollo o la validación de un modelo de estratificación del riesgo. Se excluyeron los trabajos que involucraban tratamientos no quirúrgicos. Los trabajos también fueron excluidos si solo se evaluó el TEV preoperatorio. Nuestra búsqueda bibliográfica arrojó 513 artículos potencialmente relevantes. De ellos, 426 fueron excluidos en función de títulos/resúmenes y 87 artículos de texto completo fueron revisados. De estos 87 artículos, solo 10 estudios cumplie-

ron con los criterios antes mencionados; 8 artículos incluidos del conjunto total evaluaron pacientes con artroplastias, 1 artículo incluyó a pacientes con traumatismos en las extremidades inferiores y 1 artículo incluyó a pacientes con traumatismos de pie y tobillo. No se identificaron ensayos controlados aleatorizados. Solo 1 estudio evaluó prospectivamente a los pacientes. El número de las variables en una sola puntuación del riesgo osciló entre 5 y 25. Se identificaron 7 puntuaciones de riesgo diferentes o protocolos institucionales. El número de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 217 y 1.721.806. Realizamos nuestra evaluación de estos modelos de estratificación de riesgo (**Tabla III**) en comparación con el ideal mencionado anteriormente.

En general, la mayoría de las puntuaciones de riesgo identificaron factores de riesgo similares asociados con TEV. Si bien diferían en el peso relativo dado a cada variable en el sistema de puntuación, todas las puntuaciones fueron similares en su intento de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, suponiendo que esto debería orientar la elección de la quimioprofilaxis. El umbral específico que fue elegido afecta en última instancia el rendimiento (es decir, la sensibilidad y la especificidad) de la puntuación del riesgo individual. La puntuación de riesgo de Caprini representa un excelente ejemplo. Si bien esta puntuación sirvió a la comunidad médica y quirúrgica durante muchos años y ha tenido gran éxito fuera de la ortopedia, no es ampliamente aceptada en ortopedia, ya que la puntuación umbral original de 5 coloca automáticamente a todos los pacientes ortopédicos en el grupo de alto riesgo. Obviamente, esto daría como resultado la captura de todos los eventos de TEV (es decir, alta sensibilidad), pero a costa de una especificidad extremadamente baja. Reconociendo este problema, un estudio reciente investigó el umbral óptimo (maximizando la sensibilidad y la especificidad) para estratificar a los pacientes y encontró que una puntuación de 10 era ideal, por lo que mejora la especificidad a expensas de la sensibilidad. Elegir este umbral para la profilaxis daría lugar a la prescripción de warfarina u otras alternativas sin ácido acetilsalicílico (AAS) a casi el 40% de los pacientes.

Otros sistemas de puntuación identificaron diferentes y a veces arbitrarios umbrales que definen a los pacientes de “alto riesgo”, lo que da como resultado que entre el 1,8 y el 9,3% de los pacientes se incluyan en esta categoría. Esto afecta la interpretación de cada puntuación de riesgo y no permite una comparación directa de su desempeño a través de diferentes estudios. El establecimiento de un umbral común aceptable por encima del cual los pacientes deben ser considerados de “alto

Tabla III. Studies included in the systematic review									
Study (country, year)	Data source	Population (Sample size)	Predictors	External validation	Includes procedure specific risk factors	Chemo-prophylaxis included in the model	Endpoint that was statistically assessed	Key findings	
Dauty (France, 2012) ⁽⁵⁸⁹⁾	Institutional data (at least 4 centers; both public and private)	TKA (primary/revision not mentioned) (n = 272)	RAPT score	No	No	No	Symptomatic DVT	RAPT score < 6 was associated with a 3.0 relative risk for DVT	
Saragas (South Africa, 2013) ⁽⁵⁸⁶⁾	Single institution	Foot and ankle surgeries (n = 216)	Caprini score	Yes	No	No	Any documented DVT or PE	No significant difference in number of risk factors in the VTE and non-VTE groups, 90.9% of patients in the VTE group and 73.7% of patients in the non-VTE group had a total risk factor score of ± 5 (no statistical comparison provided)	
Parvizi (USA, 2014) ⁽⁵⁷¹⁾	Single institution	TKA and THA (primary and revision) (n = 26,391)	Knee surgery, CCI, atrial fibrillation, postoperative DVT, COPD, anemia, depression, BMI	No	Limited	No	Symptomatic PE	Patients were classified into low- (0.35%), medium- (1.4%), and high- (9.3%) risk categories	
Nam (USA, 2015) ⁽⁵⁸⁷⁾	Single institution	THA (Primary and revision) and hip resurfacing (n = 1,859)	Institutional protocol: Age (> 70), previous DVT, active cancer, hyper-coagulability, multiple comorbidities, morbid obesity, family history of VTE, immobility.	Yes (Prospective)	No	No	Symptomatic DVT or PE	75.4% were categorized as routine risk and 24.6% as high risk. The cumulative rate of VTE was 0.5% in the routine and 0.5% in the high-risk cohort within 6 weeks postoperatively (p = 1.00). Patients in the routine risk cohort had a lower rate of major bleeding (0.5% vs. 2.0%, p = 0.006) and wound complications (0.2% vs. 1.2%, p = 0.01)	
Parvizi (USA, 2016) ⁽⁵⁷²⁾	Nationwide Inpatient Sample	TKA and THA (primary and revision) (n = 1'721,806)	VTEstimator	Yes, On Institutional data. (n = 25,775)	Limited	No	Any documented DVT or PE	A score above 75 was provisionally chosen to dichotomize patients into low- and high-risk. Above this threshold, the rate of VTE in the NIS group was 1.68% and 3.85% in the validation group	

Tabla III. Studies included in the systematic review (continued)

Study (country, year)	Data source	Population (Sample size)	Predictors	External validation	Includes procedure specific risk factors	Chemo-prophylaxis included in the model	Endpoint that was statistically assessed	Key findings
Bohl (USA, 2016) ⁽³⁸¹⁾	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program	Primary TKA and THA (n = 118,473)	Age, sex, BMI, preoperative hematocrit, knee surgery.	Yes. On institutional data. (n = 17,384)	No	No	Symptomatic PE	Patients with a score between 9 and 12 had an increased risk of PE in the validation group (2.6%)
Bateman (USA, 2017) ⁽³⁸⁵⁾	Single institution	Primary TKA and THA (n = 363)	Caprini and VTEstimator	Yes	No	No	Symptomatic PE and DVT	Mean Caprini and VTEstimator scores were not different between those who did and did not develop VTE
Dashe (USA, 2019) ⁽³⁸⁴⁾	Single institution	Lower extremity fractures grouped into "low"-risk (isolated foot and ankle) and "high"-risk (pelvis and acetabulum)	Knee surgery, CCI, atrial fibrillation, postoperative DVT, COPD, anemia, depression, BMI	No	Limited	No	Any documented DVT or PE before or after surgery.	Caprini score was not different between "low-" and "high-" risk fractures. The cutoff that best-predicted VTE events based on receiveroperating curves was 12 (c = 0.74) in the high-risk group, 11 (c = 0.79) in the low-risk group.
Krauss (USA, 2019) ⁽³⁸²⁾	Single institution	TKA and THA (n = 1,078)	Institutional protocol and Caprini score	Yes	No	Reported but not statistically evaluated	Symptomatic PE and DVT	Patients were dichotomized based on a threshold score of 10. 7/394 in the high-risk group developed VTE compared to 1/684 in the low-risk group.
Gold (USA, 2020) ⁽³⁸³⁾	Single institution	Primary TKA and THA (n = 2,155)	Caprini score	Yes	No	Taken into consideration for validation	Symptomatic PE and DVT	Higher Caprini scores (continuous and dichotomized with a threshold of 11) were not associated with increased VTE risk when controlling for VTE chemoprophylaxis

BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; COPD: chronic obstructive pulmonary di-sease; DVT: deep venous thrombosis; NIS: nationwide inpatient simple; PE: pulmonary embolism; RAPT: risk assessment and prediction tool; THA: total hips arthroplasty; TKA: total knee arthroplasty; VTE: venous thromboembolism

riesgo” puede ayudar a estandarizar estas puntuaciones de riesgo. No obstante, la suposición de que los pacientes de “alto riesgo” pueden requerir anticoagulación más agresiva sigue siendo polémica, ya que estudios recientes han sugerido que el AAS puede ser apropiado para grupos de pacientes de alto riesgo⁽⁵⁸⁰⁾.

Con los avances en el campo del aprendizaje automático y teniendo en cuenta que los datos institucionales actuales incluyen pacientes de “alto riesgo” que reciben AAS, una forma más personalizada del enfoque de la estratificación del riesgo puede ser factible. En vez de clasificar a los pacientes en grupos, puede ser posible reportar la probabilidad específica de TEV para pacientes individuales y permitir a los médicos tomar su propia decisión con respecto a la quimioprofilaxis óptima en función de su evaluación de lo que es un riesgo “aceptable”.

Carecemos de validación externa para todos los estudios. Los estudios incluidos podrían subdividirse en términos generales en estudios que evalúan sistemas de puntuación formulados y evaluados dentro de la misma cohorte o en una reserva de pacientes⁽⁵⁷²⁻⁵⁸¹⁾, y otros estudios que validan una puntuación o protocolo existente⁽⁵⁸²⁻⁵⁸⁷⁾. La mayoría de los estudios que mostraron resultados alentadores y validación externa fueron realizados por los mismos autores que desarrollaron la escala, lo que genera preocupaciones con respecto a la reproducibilidad y la generalización. Nam *et al.*⁽⁵⁸⁷⁾ conforman el único grupo que evaluó prospectivamente su protocolo institucional y así pudieron tener en cuenta la influencia de la quimioprofilaxis en su evaluación. Usando un protocolo simple, clasificaron a los pacientes en grupos de riesgo “rutinario” (75,4%) o “alto” (24,6%), y mostraron una tasa del 0,5% de TEV en ambos grupos. Si su protocolo simplemente era capturar a todos los pacientes de “alto riesgo” o si la tasa de TEV fue afectada por el uso de anticoagulación más agresiva en el grupo de “alto riesgo” sigue siendo discutible. La puntuación de Caprini fue la única en ser evaluada por grupos externos y en campos aparte del reemplazo articular, en un estudio⁽⁵⁸⁵⁾ en el que también se evaluó la puntuación de la aplicación *VTEstimator*. Bateman *et al.*⁽⁵⁸⁵⁾ evaluaron retrospectivamente la puntuación de Caprini y *VTEstimator* en un grupo de 363 pacientes con artroplastia total de rodilla (ATR) y artroplastia total de cadera (ATC). No pudieron mostrar una asociación entre las puntuaciones medias y el riesgo de TEV. Sin embargo, el estudio sufrió de muchos problemas metodológicos, incluido el pequeño tamaño de la muestra, la baja tasa de eventos (solo 10 TEV), la incapacidad

para evaluar las puntuaciones adecuadamente debido a la falta de datos y la evaluación de las puntuaciones como variable continua en oposición a una variable categórica para la estratificación del riesgo⁽⁵⁸⁸⁾. Krauss *et al.*⁽⁵⁸²⁾ compararon un protocolo institucional con la puntuación de Caprini y demostraron que usando un umbral de 10, este último pudo capturar 7 de 8 TEV en comparación con solo 1 evento que se capturó con el primero. En particular, se eligió un umbral de 10 para optimizar los resultados de la puntuación de Caprini dentro de esa cohorte específica (usando el índice de Youden)y, por lo tanto, no refleja una verdadera validación externa de la puntuación.

Más recientemente, en una cohorte de 2.155 pacientes con ATA, Gold *et al.*⁽⁵⁸³⁾ no pudieron encontrar una asociación entre puntuaciones altas de Caprini (cuando era evaluado de forma continua y categórica utilizando 11 como umbral) y el riesgo de TEV al tener en cuenta la quimioprofilaxis en un análisis multivariado. Fuera de la artroplastia articular, 2 son los estudios que han evaluado la puntuación de Caprini. Saragas *et al.*⁽⁵⁸⁶⁾ no lograron mostrar la utilidad de la puntuación de Caprini en un grupo heterogéneo de pacientes de pie y tobillo; sin embargo, usaron el umbral original de 5 puntos para estratificar a los pacientes y el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para realizar análisis estadísticos. Dashe *et al.*⁽⁵⁸⁴⁾ examinaron un grupo de fracturas de las extremidades inferiores. La puntuación de Caprini no fue diferente entre fracturas con riesgo bajo (pie y tobillo aislados) y alto (pélvico/acetabular), aunque la última cohorte fue más propensa al TEV. Si bien el punto de corte óptimo para predecir TEV fue 11-12, el rendimiento real del *score* no podría ser verdaderamente evaluado. Además, el grupo estudiado incluía tanto TEV preoperatorio como postoperatorio, lo que dificulta interpretar los resultados. Otra limitación importante de todas excepto 2 de las puntuaciones de riesgo actuales es la inclusión de la EP y la TVP (proximal y distal) como un resultado combinado. Algunos estudios también incluyeron TVP distal asintomática y aislada, cuya importancia permanece desconocida. Además, hay evidencia que sugiere que la EP y la TVP son 2 entidades distintas y, por lo tanto, es posible que sea necesario sopesar los factores de riesgo individual de manera diferente con respecto a cada entidad.

En una cohorte de 1.078 pacientes, Krauss *et al.*⁽⁵⁸²⁾ pudieron capturar 7/394 TEV en los pacientes de “alto riesgo”, mientras que solo 1/684 de los pacientes de “bajo riesgo” tenían un TEV. Curiosamente, solo 1 de los 7 pacientes de “alto riesgo” tuvieron una EP, mientras que el único paciente

del grupo de “bajo riesgo” también tuvo una EP. Si uno fuera a considerar la EP como el resultado primario, la aparición de EP sería de hecho un evento esporádico y ninguna asociación con ninguna de las puntuaciones de riesgo se podría encontrar. En un análisis más detallado, el paciente con EP en el grupo de bajo riesgo se descubrió más tarde que tenía un factor trombofílico congénito, por lo que debería estar en la categoría de alto riesgo.

Finalmente, una limitación inherente a todos los sistemas actuales de puntuación es el fracaso de estas puntuaciones para dar cuenta de eventos hemorrágicos importantes o complicaciones de la herida. Las sensibilidades y especificidades de las diferentes puntuaciones afectan al resultado final dado el número de pacientes que reciben anticoagulación agresiva, como se ha mencionado anteriormente. Esto no solo puede tener un impacto financiero, también puede haber un efecto directo sobre el número de eventos hemorrágicos o complicaciones de la herida que podrían ocurrir en pacientes con profilaxis del TEV. Predecir estos eventos adversos puede ser tan importante como predecir el riesgo de TEV. Nam *et al.*⁽⁵⁸⁷⁾ informaron sobre el tratamiento del 75,4% de los pacientes de “riesgo rutinario” con AAS y el 24,6% de los pacientes de “alto riesgo” con warfarina. Si bien las tasas de TEV fueron del 0,5% en ambos grupos, los pacientes de la primera cohorte tenían una menor tasa de hemorragia mayor (0,5 frente a 2,0%; $p = 0,006$) y complicaciones de la herida (0,2 vs. 1,2%; $p = 0,01$) en comparación con este último grupo. Está claro que las decisiones que modifican el riesgo de TEV de un paciente también pueden afectar al riesgo de sangrado y las herramientas actuales de evaluación del riesgo deben tomar esto en cuenta. Como tal, el futuro de los sistemas de puntuación de riesgo de TEV también deberían incorporar el riesgo de eventos hemorrágicos y complicaciones de la herida.

Noam Shohat, Joseph A. Caprini, Pascal-André Vendittoli

Referencias

570. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
571. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
572. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
573. Parvizi J. Dvt prophylaxis: risk stratification solutions. *Orthop Proc*. 2017;99-B(SUPP_7):40-40.
574. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al.; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):294-303.
575. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
576. Bizien N, Noel-Savina E, Tromeur C, et al. Age is a major risk factor of venous thromboembolism (VTE). *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl 55).
577. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):19-16.
578. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018 Oct 11;10(10):380.
579. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Pizzuzzi NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
580. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):83-6.
581. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and Validation of a Risk Stratification System for Pulmonary Embolism After Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):187-91.
582. Krauss ES, Segal A, Cronin M, Dengler N, Lesser ML, Ahn S, Caprini JA. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838066.
583. Gold PA, Ng TY, Coury JR, Garbarino LJ, Sodhi N, Mont MA, Scuderi GR. Can the Caprini score predict thromboembolism and guide pharmacologic prophylaxis after primary joint arthroplasty? *J Orthop*. 2020 Jul 23;21:345-9.
584. Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta P 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? *J Orthop Trauma*. 2019 Jun;33(6):269-75.
585. Bateman DK, Dow RW, Brzezinski A, Bar-Eli HY, Kayiaros ST. Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol. *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3735-41.
586. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*. 2014 Jun;20(2):85-9.
587. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.
588. Diaz Quintero LA, Fuentes HE, Salazar Adum JP, Tafur AJ, Kudrna JC, Caprini JA. Letter to the Editor on “Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol”. *J Arthroplasty*. 2018 Aug;33(8):2697-8.
589. Dauty M, Schmitt X, Menu P, Rousseau B, Dubois C. Using the Risk Assessment and Predictor Tool (RAPT) for patients after total knee replacement surgery. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Feb;55(1):4-15.

Pregunta 25: ¿Existe un sistema de estratificación del riesgo para predecir eventos hemorrágicos mayores después de procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: no hay un sistema de estratificación del riesgo formal disponible

para predecir hemorragias mayores o eventos posteriores a procedimientos ortopédicos. Una declaración de consenso reciente limitada a pacientes en anticoagulación oral crónica que van a someterse a procedimientos quirúrgicos específicos estratifica el riesgo de eventos hemorrágicos (alto, bajo/moderado y mínimo).

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,07%; en desacuerdo: 0,48%; abstención: 1,45% (consenso fuerte).

Justificación: el sangrado es una consecuencia adversa común después de los procedimientos ortopédicos electivos y debidos a trauma. Principalmente puede ocurrir pérdida de sangre que puede resultar en una cirugía adicional, morbilidad cardiopulmonar, infección, coagulopatía, hipotermia, aumento de estancias y costos hospitalarios o incluso mortalidad⁽⁵⁹⁰⁻⁵⁹²⁾. Es posible que se requieran transfusiones de sangre alométrica para controlar la pérdida de sangre importante, pero también están asociados a otros riesgos incluyendo la transmisión viral y la incompatibilidad⁽⁵⁹³⁾. La pérdida de sangre después de la cirugía ortopédica es multifactorial y probablemente relacionada con un número de factores del paciente, el cirujano y el procedimiento. Dos grandes estudios de cohortes que incluyeron un total de casi 4.500 pacientes informaron del riesgo de sangrado mayor después de la cirugía ortopédica hasta en un 5,4%⁽⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁵⁾. El uso frecuente de profilaxis farmacológica para el tromboembolismo venoso (TEV) para muchos procedimientos ortopédicos también puede aumentar el riesgo de hemorragia mayor⁽⁵⁹⁶⁾. Si el riesgo de sangrado mayor después de una cirugía ortopédica pudiera predecirse de forma fiable antes de la operación y/o intraoperatoriamente, entonces puede ser posible implementar estrategias para reducir la pérdida de sangre y los eventos adversos asociados. Nosotros realizamos una revisión sistemática de la literatura (véase el apéndice 25 para la estrategia de búsqueda)* para responder a la preguntas de investigación “¿Existe un sistema de estratificación del riesgo para la predicción de hemorragias mayores posteriores a procedimientos ortopédicos?”

Actualmente, no existe un sistema de estratificación del riesgo formal general disponible para predecir eventos hemorrágicos mayores después de procedimientos ortopédicos. Además, muchos de los estudios sobre sangrado mayor después de procedimientos ortopédicos exploran los factores de riesgo quirúrgicos y no discuten el impacto de los agentes anticoagulantes para la profilaxis del TEV. Una re-

ciente declaración de consenso de la International Society on Thrombosis and Haemostasis sí estratifica el riesgo de sangrado debido al procedimiento en un subconjunto de pacientes en tratamiento de anticoagulación oral crónica antes de la operación en 3 grupos (alto, bajo/moderado y mínimo). La estratificación del riesgo es limitada debido a que se basa únicamente en el procedimiento quirúrgico específico realizado⁽⁵⁹⁷⁾. Procedimientos ortopédicos de alto riesgo de sangrado, definidos como un riesgo a 30 días de sangrado mayor al 2%, incluyen: i) cirugía ortopédica mayor, incluido el reemplazo de hombro; ii) cirugía mayor con lesión tisular extensa; iii) cirugía de columna; y iv) cualquier operación mayor que dure más de 45 minutos. Procedimientos ortopédicos con riesgo de sangrado bajo/moderado, definido como un riesgo de sangrado mayor a 30 días de hasta el 2%, incluyen: artroscopia, cirugía de pie y mano. Ningún procedimiento ortopédico se define dentro de la categoría de riesgo mínimo de sangrado.

En una cohorte de 3.082 pacientes sometidos a cirugía de cadera, rodilla o columna que eran predominantemente electivos, Oberweis *et al.* identificaron el tipo de procedimiento como predictor independiente de hemorragia mayor⁽⁵⁹⁵⁾. El análisis multivariado mostró que la cirugía de columna se asoció con el mayor riesgo de hemorragia mayor, con el riesgo de hemorragia mayor siendo un 81 y un 65% menor en pacientes sometidos a cirugía de rodilla y cirugía de cadera, respectivamente, en comparación con la cirugía de columna.

Varios estudios han investigado predictores de sangrado mayor después de procedimientos ortopédicos electivos y de trauma específicos. En estos estudios, los resultados evaluados fueron con mayor frecuencia los requerimientos de transfusiones de sangre y/o el volumen de pérdida de sangre medido en una variedad de formas. Es importante destacar que, como resultado del aumento del riesgo de TEV después de muchos procedimientos ortopédicos, a los pacientes se les administra profilaxis del TEV para reducir su riesgo. Sin embargo, estos agentes anticoagulantes se asocian con un mayor riesgo de hemorragia mayor en el postoperatorio. Varios estudios han destacado las diferencias en el riesgo de eventos hemorrágicos mayores entre agentes profilácticos⁽⁵⁹⁸⁻⁶⁰³⁾. La mayoría de los estudios que investigan predictores de hemorragia mayor posterior a procedimientos ortopédicos han incluido pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (ATC) primaria y artroplastia total de rodilla (ATR). Los estudios han informado un aumento del riesgo de transfusión

* El material de soporte aportado por los autores está disponible online y en inglés como material suplementario de este capítulo en <http://links.lww.com/JBJS/G903>.

de sangre después de ATC y ATR primarias con una menor concentración de hemoglobina preoperatoria, menor peso corporal del paciente o índice de masa corporal (IMC), mayor edad al momento de la cirugía, sexo femenino, mayor tiempo operatorio y en pacientes con antecedentes de cáncer, enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad pulmonar obstructiva y pacientes sometidos a ATR bilaterales^(595,604-614). Los estudios también encontraron un riesgo reducido de transfusión de sangre alógena en pacientes que reciben ácido tranexámico tópico después de ATC primaria⁽⁶⁰⁵⁾ y en pacientes que reciben sangre extraída con sistemas de recuperación de sangre en ATR primaria⁽⁶¹⁵⁾.

Además, muchos estudios han analizado el impacto que tiene la profilaxis del TEV en eventos hemorrágicos mayores después de procedimientos de artroplastias. Lindquist *et al.*, en un estudio de cohorte retrospectivo, analizaron el impacto de la profilaxis del TEV en las tasas de sangrado mayor después de ATR; pacientes con ácido acetilsalicílico (AAS) y enoxaparina se asociaron con un menor riesgo de sangrado mayor que los pacientes tratados con rivaroxabán⁽⁶⁰²⁾. Mientras que Lassen *et al.* compararon rivaroxabán y enoxaparina sin demostrar diferencias significativas en los eventos de sangrado postoperatorio⁽⁶⁰¹⁾, Anderson *et al.* no informaron diferencias entre eventos de sangrado mayor en pacientes sometidos a artroplastia total entre AAS y rivaroxabán⁽⁵⁹⁸⁾. Además, un estudio de Jacob *et al.* ha identificado que el clopidogrel, un antiplaquetario, incide en un mayor riesgo de sangrado postoperatorio⁽⁶⁰⁰⁾.

La artroplastia de revisión de cadera y rodilla se asocia con un aumento de la pérdida de sangre en comparación con los procedimientos primarios⁽⁶⁰⁴⁾. En una cohorte de 210 pacientes sometidos a ATC de revisión, los predictores independientes de la transfusión de sangre alógena fueron la baja concentración de hemoglobina preoperatoria, el bajo peso corporal del paciente, la pérdida de sangre durante la operación y la ausencia de rescate celular perioperatorio⁽⁶¹⁶⁾. En otra cohorte de 146 ATC de revisión, la pérdida de sangre y el riesgo de transfusión se asociaron con factores del paciente, como el sexo masculino, la edad avanzada, una baja concentración de hemoglobina preoperatoria y también se asociaron con factores quirúrgicos, incluyendo revisiones del componente femoral y de ambos componentes (en comparación con las revisiones acetabulares) y revisión de componentes cementados⁽⁶⁰⁷⁾.

En estudios que evaluaron pacientes sometidos a corrección quirúrgica de escoliosis idiopática, una mayor pérdida de sangre se asoció con ángulos de Cobb totales preoperatorios más grandes, número creciente de niveles vertebrales fusionados, mayor

número de tornillos utilizados y tiempos operatorios más prolongados⁽⁶¹⁸⁻⁶²⁰⁾. Un estudio de 311 pacientes sometidos a instrumentación espinal posterior y fusión para escoliosis idiopática del adolescente informó que la variable más fuertemente asociada con la pérdida de sangre fue el número de niveles fusionados; la fusión de 12 o más niveles tenía una probabilidad de más del 10% de hemorragia mayor⁽⁶¹⁹⁾.

Después de 169 osteotomías periacetabulares realizadas por displasia acetabular, una mayor duración de la cirugía fue correlacionada con un aumento de la pérdida de sangre, mientras que otros factores como la edad del paciente, el IMC, la artrotomía y la anestesia utilizada no se asociaron con pérdida sanguínea⁽⁶²¹⁾. La pérdida de sangre aumentó en un 11,1% por hora de cirugía. En una cohorte de 546 pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera, los predictores independientes de pérdida de sangre fueron el tipo de cirugía, el uso preoperatorio de AAS, la hipotensión intraoperatoria y la hemorragia gastrointestinal o la ulceración⁽⁶²²⁾. En términos del tipo de cirugía realizada, en comparación con el tornillo dinámico de cadera (*dynamic hip screw* -DHS-), el enclavado intramedular se asoció con un aumento de la pérdida de sangre. El uso de la fijación con tornillo/clavija y el uso de la artroplastia se asociaron con una reducción de la pérdida de sangre en comparación con la fijación con DHS⁽⁶²²⁾.

En un estudio de 212 pacientes que se sometieron a un reemplazo de hombro por trauma o por indicaciones electivas, los predictores de transfusión de sangre fueron los niveles preoperatorios de hemoglobina menores de 12,15 g/dL y los niveles de hemoglobina del primer día postoperatorio menores de 10,0 g/dL⁽⁶²³⁾.

Si bien muchos se enfocan en la importancia de identificar los factores de riesgo de eventos hemorrágicos mayores, la mayoría de los estudios no se enfocan en la incidencia de hemorragia mayor como resultado de las diferencias tanto en los factores de riesgo del paciente como en los agentes usados para la profilaxis del TEV. Beyer-Westendorf *et al.* analizaron las diferencias en las tasas de sangrado entre rivaroxabán y fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, identificando al rivaroxabán como asociado con una disminución del riesgo de hemorragia⁽⁵⁹⁹⁾. Además, el metaanálisis de Nur-Mohamed *et al.* no encontró diferencias significativas en el riesgo de sangrado entre los de heparina bajo peso molecular (HBPM) y heparina estándar después de cirugía ortopédica⁽⁶⁰³⁾. Desafortunadamente, la literatura sobre la estratificación del riesgo de sangrado se limita a comparaciones discretas entre un subconjunto de anticoagulantes; ninguno ha podido investigar a fondo el riesgo de eventos hemorrágicos mayores a través de

la variedad de agentes anticoagulantes disponibles para pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Debido a las diferencias en la demografía de los pacientes, es importante identificar la relación entre los factores de riesgo y las variables clínicas, como la profilaxis del TEV, para predecir y estratificar adecuadamente el riesgo del paciente antes de la operación.

La investigación futura debería centrarse en desarrollar y validar un sistema de estratificación del riesgo para predecir eventos de hemorragias graves después de procedimientos ortopédicos tanto electivos como debidos a trauma que ponga un mayor énfasis en uso de los agentes profilácticos del TEV. Cualquier sistema de estratificación del riesgo debe considerar factores del paciente y del procedimiento, así como la anticoagulación postoperatoria, y debe aspirar a ser generalizable a la población de interés en lugar de subgrupos limitados.

Gulraj S. Matharu, Michael R. Whitehouse

Referencias

590. Vera-Llonch M, Hagiwara M, Oster G. Clinical and economic consequences of bleeding following major orthopedic surgery. *Thromb Res.* 2006;117(5):569-77.
591. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2017 Jan;32(1):320-5.
592. Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Feb 21;100(4):288-94.
593. Fong IW. Blood Transfusion-Associated Infections in the Twenty-First Century: New Challenges. *Current Trends and Concerns in Infectious Diseases.* 2020:191-215.
594. Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Dufull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2242-51.
595. Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y, Stuchin S, Radford MJ, Berger JS. Thrombotic and bleeding complications after orthopedic surgery. *Am Heart J.* 2013 Mar;165(3):427-33.e1.
596. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
597. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, et al.; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1966-72.
598. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):699-707.
599. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebert F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):955-62.
600. Jacob AK, Hurley SP, Loughran SM, Wetsch TM, Trousdale RT. Continuing clopidogrel during elective total hip and knee arthroplasty: assessment of bleeding risk and adverse outcomes. *J Arthroplasty.* 2014 Feb;29(2):325-8.
601. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Nov;94(11):1573-8.
602. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, Waldrup C, Odle BL, Burchette JE, El-Bazouni H. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Nov;24(8):1315-21.
603. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briët E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 1992 Jul 18;340(8812):152-6.
604. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Jan;81(1):2-10.
605. Qiu J, Sun X, Zhang W, Ke X, Yang G, Zhang L. Effect of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty patients who receive continuous aspirin for prevention of cardiovascular or cerebrovascular events: A prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 Nov;105(7):1327-32.
606. Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Sep;86(7):970-3.
607. Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Res.* 2015 Mar 28;10:48.
608. Guerin S, Collins C, Kapoor H, McClean I, Collins D. Blood transfusion requirement prediction in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *Transfus Med.* 2007 Feb;17(1):37-43.
609. Jones HW, Savage L, White C, Goddard R, Lumley H, Kashif F, Gurusamy K. Postoperative autologous blood salvage drains—are they useful in primary uncemented hip and knee arthroplasty? A prospective study of 186 cases. *Acta Orthop Belg.* 2004 Oct;70(5):466-73.
610. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al.; OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003 Apr;43(4):459-69.
611. Tay YW, Woo YL, Tan HC. Routine pre-operative group cross-matching in total knee arthroplasty: A review of this practice in an Asian population. *Knee.* 2016 Mar;23(2):306-9.
612. Goyal N, Kaul R, Harris IA, Chen DB, MacDessi SJ. Is there a need for routine post-operative hemoglobin level estimation in total knee arthroplasty with tranexamic acid use? *Knee.* 2016 Mar;23(2):310-3.
613. Mesa-Ramos F, Mesa-Ramos M, Maquieira-Canosa C, Carpintero P. Predictors for blood transfusion following total knee arthroplasty: a prospective randomised study. *Acta Orthop Belg.* 2008 Feb;74(1):83-9.
614. Glynn A, McCarthy T, McCarroll M, Murray P. A prospective audit of blood usage post primary total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2006 Jan;72(1):24-8.
615. Steinberg EL, Ben-Galim P, Yaniv Y, Dekel S, Menahem A. Comparative analysis of the benefits of autotransfusion of blood by a shed blood collector after total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004 Mar;124(2):114-8.

616. Walsh TS, Palmer J, Watson D, Biggin K, Seretny M, Davidson H, et al. Multicentre cohort study of red blood cell use for revision hip arthroplasty and factors associated with greater risk of allogeneic blood transfusion. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108(1):63-71.
617. Mahadevan D, Challand C, Keenan J. Revision total hip replacement: predictors of blood loss, transfusion requirements, and length of hospitalisation. *J Orthop Traumatol*. 2010 Sep;11(3):159-65.
618. Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC, Poitras B. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth*. 1994 Sep;41(9):775-81.
619. Thompson ME, Kohring JM, McFann K, McNair B, Hansen JK, Miller NH. Predicting excessive hemorrhage in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal instrumentation and fusion. *Spine J*. 2014 Aug 1;14(8):1392-8.
620. Ma L, Zhang J, Shen J, Zhao Y, Li S, Yu X, Huang Y. Predictors for blood loss in pediatric patients younger than 10 years old undergoing primary posterior hemivertebra resection: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jun 22;20(1):297.
621. Lee CB, Kalish LA, Millis MB, Kim YJ. Predictors of blood loss and haematocrit after periacetabular osteotomy. *Hip Int*. 2013 Nov-Dec;23(Suppl 9):S8-13.
622. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Aug;88(8):1053-9.
623. Jeong HJ, Kong BY, Rhee SM, Oh JH. Hemodynamic change and affecting factors after shoulder arthroplasty in the Asian population. *J Orthop Sci*. 2019 Jan; 24(1):95-102.

Pregunta 26: ¿Tiene algún papel la estratificación de los pacientes que van a someterse a procedimientos ortopédicos por riesgo de sangrado? Si es así, ¿debería modificarse la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en función del perfil de riesgo de sangrado?

Respuesta/Recomendación: dada la incidencia y los resultados de eventos graves hemorrágicos mayores después de procedimientos ortopédicos, definitivamente es necesario estratificar el riesgo antes de la cirugía. Si bien se ha puesto mucha atención en la identificación de factores de riesgo de TEV y existen múltiples pautas que intentan mitigar este riesgo, los eventos hemorrágicos mayores (EHM) son complicaciones graves que reciben menos atención. Injustificadamente, los EHM a menudo se reconocen como un resultado secundario y, por lo tanto, las cohortes son demasiado pequeñas para permitir el poder estadístico adecuado para examinar este tema. Mientras la literatura actual no puede respaldar un agente de quimioprofilaxis sobre el otro en términos de riesgo de EHM, es importante considerar que cualquier beneficio potencial en términos de reducción del riesgo de TEV debe sopesarse frente a un posible aumento del riesgo de hemorragia.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,21%; en desacuerdo: 0,93%; abstención: 1,86% (consenso fuerte).

Justificación: los EHM son complicaciones potenciales y graves después de procedimientos ortopédicos. En una reciente revisión sistemática, la tasa de sangrado clínicamente importante fue del 3%, lo que fue mucho mayor en comparación con la tasa de eventos de TEV⁽⁶²⁴⁾. Surge el interrogante de si nuestro enfoque ha sido demasiado en el TEV a expensas de las complicaciones hemorrágicas. Se ha demostrado que los EHM aumentan el riesgo de transfusiones de sangre y se han asociado a un mayor costo, estancia más prolongada, reacciones alérgicas y mayores tasas de trombosis venosa profunda (TVP), infecciones del sitio quirúrgico y mortalidad^(625,626). Por lo tanto, las estrategias de prevención de pérdida de sangre que incluyen el uso de ácido tranexámico, anestesia espinal, movilización temprana, alta el mismo día, uso de dispositivos de compresión y la transición al ácido acetilsalicílico (AAS) para la profilaxis han ganado popularidad en la última década y pueden tener un efecto beneficioso.

La medicina personalizada y la optimización del paciente, incluidos los modelos de estratificación del riesgo, han ganado popularidad en los últimos años y en la actualidad existen varias estrategias de estratificación del TEV disponibles^(627,628). El trabajo realizado en el campo del TEV nos ha enseñado que las diferentes características de los pacientes, las comorbilidades y todos los factores genéticos juegan un papel en el riesgo general de un evento. Como tal, la estratificación del riesgo de EHM puede conducir a una mejor evaluación y optimización preoperatoria, así como inducir diferentes alternativas intraoperatorias y postoperatorias para evitar este aumento del riesgo. Por lo tanto, la identificación de pacientes de alto riesgo para EHM es primordial antes de la cirugía ortopédica.

Para minimizar el sangrado y prevenir adecuadamente el TEV, es importante identificar a los pacientes que están en alto riesgo de EHM. Algunos estudios previos han mostrado varios factores de riesgo significativos para EHM después de la artroplastia total de articulación (ATA). En su estudio, Prasad *et al.* sugirieron que hay una pérdida de sangre perioperatoria significativa en los hombres, así como un mayor tiempo de torniquete y quirúrgico después de la artroplastia total de rodilla (ATR)⁽⁶²⁹⁾. Otro estudio de Pugely *et al.* demostró una menor tasa de transfusiones de sangre cuando se comparó la anestesia espinal con la anestesia general en pacientes sometidos a ATR⁽⁶³⁰⁾. Frisch *et al.* sugirieron que el sexo femenino, la edad, un mayor índice de masa corporal (IMC), el nivel de creatinina, el tipo de procedimiento (ATR comparado con ATC), el aumento del tiempo quirúrgico, la pérdida de sangre intraoperatoria, la hemoglo-

bina preoperatoria y los líquidos intraoperatorios pueden estar asociados con las tasas de transfusión de sangre postoperatoria⁽⁶³⁵⁾.

El tipo de quimioprofilaxis también puede desempeñar un papel significativo en el riesgo de EHM. En su estudio, Zufferey *et al.* encontraron que el riesgo de EHM con tromboprofilaxis con fondaparinux es más alto en los primeros días después de la operación. Los autores también sugirieron que el sexo masculino, un IMC más bajo y una mayor duración de la exposición al fármaco también puede aumentar el riesgo de sangrado mayor. Dado que fondaparinux se elimina por vía renal, en caso de insuficiencia renal moderada la reducción de la dosis del fármaco puede reducir el riesgo de hemorragia mayor⁽⁶³¹⁾. La International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) define el sangrado mayor como una transfusión de sangre de más de 2 unidades dentro del primer día de la cirugía⁽⁶³²⁾.

En la enfermedad de las arterias coronarias (EAC), la incidencia de eventos tromboticos y eventos hemorrágicos es mayor que en la población sin EAC. En la bibliografía sobre artroplastia, el término "hemorragia importante" incluye hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal, hemorragia que requiere más de 2 unidades de transfusión de sangre y formación de hematoma que requiere reoperación⁽⁶³³⁾. Oberweis *et al.* informaron que el tipo de procedimiento (cirugía columna > ATC > ATR), el cáncer activo, el sexo femenino, la EAC y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son factores de riesgo independientes para EHM⁽⁶³⁴⁾. Un sangrado perioperatorio previo y el cáncer activo se conocen como factores de riesgo de EHM después de procedimientos quirúrgicos^(635,636). En un estudio reciente, Tafur *et al.* encontraron que la hipertensión también es un factor de riesgo para el sangrado perioperatorio⁽⁶³⁷⁾.

En una revisión sistemática realizada por Borre *et al.*, en un grupo con 322.010 pacientes, los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un mayor riesgo de EHM (evidencia moderada)⁽⁶³⁸⁾. El índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-), la edad, ictus previo, presencia de cardiopatía, diabetes mellitus, el sexo, cáncer, la raza/etnicidad y el deterioro cognitivo también surgieron como factores de riesgo para EHM; sin embargo, la evidencia no es suficiente para sustentar estas conclusiones⁽⁶³⁸⁾.

Se comienzan a utilizar numerosos fármacos anticoagulantes para la profilaxis del TEV. Sin embargo, estos fármacos, especialmente los anticoagulantes potentes, pueden aumentar el riesgo de hemorragia⁽⁶³⁹⁻⁶⁴¹⁾, lo que podría provocar infección articular periprotésica (IAP), duración prolongada

de la estancia hospitalaria y mayores gastos^(642,643). Las directrices de 2011 de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) sobre profilaxis del TEV recomiendan que se debe obtener un equilibrio para minimizar el sangrado al mismo tiempo que proporcionar una adecuada prevención del TEV⁽⁶⁴⁴⁾. Aunque el riesgo de TEV está bien definido, los factores de riesgo que pueden resultar en EHM en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos no están bien definidos. Identificar los factores de riesgo de sangrado y mantenerse alejado de los anticoagulantes potentes puede ayudar a los pacientes a evitar hemorragias y complicaciones relacionadas con la transfusión.

Rivaroxabán, un fármaco oral que es un inhibidor altamente selectivo del factor Xa, se encontró que es efectivo para prevenir el TEV y no está muy asociado con EHM⁽⁶⁴⁵⁾. En un estudio que comparó AAS y rivaroxabán en una cohorte de 3.424 pacientes; la tasa de EHM fue del 0,47% en el grupo de AAS y del 0,29% en el grupo de rivaroxabán. No hubo diferencia estadística significativa con respecto al sangrado entre estos 2 fármacos⁽⁶⁴⁶⁾. En un análisis conjunto de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, Nieto *et al.* compararon dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (nuevos anticoagulantes orales de acción directa -ACOD-) frente a enoxaparina con respecto a la tromboprofilaxis y las complicaciones hemorrágicas. Las tasas de EHM fueron similares en los pacientes tratados con ACOD (0,8%) frente a los tratados con enoxaparina (0,8%). En el mismo estudio, el grupo de rivaroxabán tenía más probabilidades de aumentar las tasas de EHM en comparación con el grupo de enoxaparina. En los otros ensayos, apixabán e, igualmente, dabigatrán fueron superiores a la enoxaparina en cuanto a los episodios hemorrágicos⁽⁶⁴⁷⁾. En un estudio de Vulcano *et al.*, encontraron el porcentaje de sangrado, sangrado menor y EHM como 0,3, 0 y 0,3%, respectivamente, para pacientes que recibieron AAS y de 1,6, 0,9 y 0,7%, respectivamente, para pacientes que recibieron warfarina. Aunque no es estadísticamente significativo, el AAS tiende a ser más seguro que la warfarina⁽⁶⁴⁸⁾. En 2017 una revisión sistemática realizada por Suen *et al.* que compara la heparina de bajo peso molecular (HBPM) con el grupo control, warfarina y dabigatrán reporta que el riesgo de episodios de sangrado en el sitio quirúrgico fue mayor en el grupo de HBPM en contraste con el control, warfarina y el grupo de dabigatrán. Y esta diferencia fue estadísticamente significativa en ambos grupos⁽⁶³⁹⁾. Varios estudios han demostrado una mayor incidencia de EHM con el uso de warfarina en comparación con AAS⁽⁶⁴⁰⁻⁶⁴²⁾. Nuestros resultados de búsqueda mostraron que no hay estu-

Tabla IV. Risk factors associated to MBE

<ul style="list-style-type: none"> • Older age • Gender (female) • Active cancer • Surgical procedure type (Spine > THA > TKA) • Anesthesia type (general > spinal) • Intraoperative blood loss • Increased creatinine level • Preoperative hemoglobin level • Increased surgical time • Increased tourniquet time • Hypertension • History of previous bleeding
MBE: major bleeding event; THA: total hip arthroplasty; TKA: total knee arthroplasty

dios con un resultado primario destinado a definir los factores de riesgo para sangrado en pacientes sometidos a reemplazo articular. Los estudios de posibles factores de riesgo para EHM son cohortes retrospectivas. Además, estos factores de riesgo se informan principalmente como valores de resultados secundarios.

Con los datos disponibles, los posibles factores de riesgo de sangrado después de los procedimientos ortopédicos se enumeran en la **Tabla IV**. Para resumir, los EHM ocurren a un ritmo similar e incluso hay mayores tasas en comparación con los eventos de TEV^(624,646). Por lo tanto, es urgente la necesidad de modelos de estratificación del riesgo de EHM para pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos. Se requieren ECA con la potencia adecuada en la identificación de factores de riesgo asociados con EHM. Además, desarrollar una calculadora de puntuación de riesgo para el riesgo de sangrado es necesario para una mejor optimización del paciente, profilaxis para la pérdida de sangre y reducir las complicaciones relacionadas con las transfusiones de sangre.

Omer Sendar Hakyemez, Ibrahim Azboy

Referencias

624. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):231-9.
625. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silvertown CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9)(Suppl):189-92.
626. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Dec 3;96(23):1945-51.
627. Parvizi J, Huang R, Rezapour M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
628. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
629. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop*. 2007 Feb;31(1):39-44.
630. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):193-9.
631. Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Dufull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2242-51.
632. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):202-4.
633. Azboy I, Groff H, Goswami K, Vahedian M, Parvizi J. Low-Dose Aspirin Is Adequate for Venous Thromboembolism Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2020 Mar;35(3):886-92.
634. Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y, Stuchin S, Radford MJ, Berger JS. Thrombotic and bleeding complications after orthopedic surgery. *Am Heart J*. 2013 Mar;165(3):427-33.e1.
635. Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost*. 2012 Feb;10(2):261-7.
636. Shaw JR, Douketis J, Le Gal G, Carrier M. Periprocedural interruption of anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism: An analysis of thrombotic and bleeding outcomes. *J Thromb Haemost*. 2019 Jul;17(7):1171-8.
637. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, MacDougall K, et al. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20;9(19):e017316.
638. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2171-87.
639. Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2911-2919.e6.
640. Gesell MW, González Della Valle A, Bartolomé García S, Memtsoudis SG, Ma Y, Haas SB, Salvati EA. Safety and efficacy of multimodal thromboprophylaxis following total knee arthroplasty: a comparative study of preferential aspirin vs. routine coumadin chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2013 Apr;28(4):575-9.
641. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisey JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1299-306.
642. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisey JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.
643. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10):1868-73.
644. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
645. Gómez D, Razmjou H, Donovan A, Bansal VB, Gollish JD, Mur-naghan JJ. A Phase IV Study of Thromboembolic and Bleeding

Events Following Hip and Knee Arthroplasty Using Oral Factor Xa Inhibitor. J Arthroplasty. 2017 Mar;32(3):958-64.

646. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
647. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. Thromb Res. 2012 Aug;130(2):183-91.
648. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, González Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. Int Orthop. 2012 Oct;36(10):1995-2002.

Pregunta 27: ¿Es útil la tromboelastografía (TEG) para predecir el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: aunque previamente validada en otras subespecialidades quirúrgicas para predecir el TEV, la TEG no ha sido probada adecuadamente en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica. Sin embargo, estudios limitados sugieren que la TEG es un complemento útil para evaluar la hipercoagulabilidad en cirugía ortopédica y el TEV después de una lesión traumática y/o intervención quirúrgica basado en una amplitud máxima (AM) > 65 mm.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 89,74%; en desacuerdo: 1,54%; abstención: 8,72% (consenso fuerte).

Justificación: la prevención del TEV sigue siendo de alta prioridad para los cirujanos ortopédicos. Sin embargo, el TEV no siempre es prevenible a pesar de la administración de diversos productos químicos y/o medidas de profilaxis mecánica, especialmente en el contexto de no tener ningún protocolo estándar de oro universal (es decir, medicamentos específicos y duración)⁽⁶⁴⁹⁻⁶⁵²⁾.

Ensayos hemostáticos viscoelásticos (EHV), como la TEG o la tromboelastometría rotacional (TEMRO), ofrecen el mayor método integral para evaluar la coagulopatía de cada paciente. Los EHV evalúan globalmente la coagulopatía, proporcionando una representación gráfica de toda la cascada de la coagulación desde el coágulo inicial por fibrinólisis. La TEG seriada del paciente con trauma severo demuestra la transición de la capacidad del índice de hipercoagulabilidad posterior a la lesión o posquirúrgica validando la prevención del TEV^(653,654). Stutz *et al.* describen el valor de los EHV evaluando la “zona segura” para la anticoagulación donde los pacientes no están infratratados ni están desprotegidos de TEV, o sobretatados y en riesgo de hemorragia postoperatoria no deseada y/o com-

plicaciones de la herida⁽⁶⁵⁵⁾. La TEG ha demostrado un beneficio en la mortalidad sobre las pruebas de coagulación convencionales (PCC) –tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo de protrombina (TP)/índice internacional normalizado (*international normalized ratio* –INR–)– al guiar la transfusión de hemoderivados inicial al paciente politraumatizado grave⁽⁶⁵⁶⁾. Paralelamente, la literatura ortopédica sobre el uso de EHV también abarca la reanimación de traumatismos y hemorragias graves. La TEG modificada con mapeo de plaquetas demostró una proporción reducida de plasma fresco congelado (1 unidad) frente a concentrado de glóbulos rojos (2,5 unidades) y plaquetas (2,8 unidades) durante la transfusión masiva en fracturas graves de pelvis⁽⁶⁵⁷⁾.

En un estudio diferente, el tiempo de reacción de TEG (tiempo R) > 6 min se encontró que era un factor de riesgo independientemente para la muerte en pacientes con fracturas pélvicas –*odds ratio* (OR): 16; intervalo de confianza (IC) del 95%: 5,4-53; p = 0,0010– sin cambios significativos en asociación con PCC⁽⁶⁵⁸⁾. Otra revisión retrospectiva de transfusiones perioperatorias durante procedimientos ortopédicos de columna, fractura y cirugía de artroplastia total de la articulación (ATA) encontró que la terapia de transfusión guiada por TEG redujo y optimizó los componentes de la sangre (p < 0,05) con función de coagulación mejorada (p < 0,05) y disminución de la estancia hospitalaria (p < 0,001) en comparación con las PCC. El riesgo de sangrado y trombosis no fue específicamente estudiado⁽⁶⁵⁹⁾.

Se ha demostrado que la progresión hacia un estado de hipercoagulabilidad ocurre en el postoperatorio temprano o fase traumática. Un estudio prospectivo de cohortes de politraumatismos encontró un estado de hipercoagulabilidad con TEG en 582/983 pacientes, con una duplicación en la tasa de trombosis venosa profunda (TVP) a pesar de la profilaxis, en comparación con pacientes con TEG con reducida coagulabilidad (p = 0,039)⁽⁶⁶⁰⁾. En una revisión sistemática de 31 estudios que utilizan TEG en ortopedia, 17 estudios citaron la AM como un predictor significativo de TEV entre un total de 6.348 pacientes⁽⁶⁶¹⁾. Dentro de esta revisión, Brown *et al.* realizaron un metaanálisis seleccionado de 5 estudios con 3.180 pacientes para determinar si una AM > 65 mm predijo TEV. Encontraron una OR no significativa de 1,31 (IC 95%: 0,74-2,34; p = 0,175). En particular, el valor de la AM de corte para definir la hipercoagulabilidad sigue siendo inconsistente dentro de la literatura y es un factor limitante de su valor predictivo. Sin embargo, este análisis encontró que la hipercoagulabilidad constantemente demostrada por TEG comienza pronto después

de la cirugía⁽⁶⁶¹⁾. El estudio de Gary *et al.*⁽⁶⁶²⁾ y el de Cotton *et al.*⁽⁶⁶³⁾ se omitieron de este metaanálisis a pesar de ser los primeros estudios que indican que una AM de admisión > 65 mm fue un umbral para la predicción de TEV en pacientes con traumatismos ortopédicos.

En una cohorte retrospectiva de 1.818 pacientes con trauma estratificados por la puntuación de la escala abreviada de lesiones en las extremidades ≥ 2 (grupo ORTHO) y < 2 (grupo no ORTHO), una AM de admisión > 65 mm constituyó una OR de 3,66 para desarrollar TEV y una AM > 72 mm aumentó la OR a 6,70⁽⁶⁶²⁾. En el estudio prospectivo *Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR)*, hubo eventos de TEV tempranos (< 12 días) y tardíos (> 12 días) en pacientes con trauma, predominando los eventos tempranos que ocurren dentro de las 72 horas posteriores al ingreso en el hospital y con aumento del riesgo de pacientes con trastornos pélvicos y/o fracturas de fémur⁽⁶⁶⁴⁾.

El cierre fibrinolítico, que describe el estado de hipercoagulabilidad asociado con el periodo postraumático, ha sido estudiado como pronóstico de TEV después de un trauma ortopédico. Nelson *et al.* encontraron que el cierre fibrinolítico a través de TEG al inicio de la evaluación de las fracturas pélvicas no fue predictivo de TEV⁽⁶⁶⁵⁾. La ausencia de correlación no fue sorprendente, ya que la definición de cierre fibrinolítico fue solo durante la presentación primaria. Es más probable que el cese prolongado durante una serie de horas o días (frente al cierre inicial de fibrinólisis) sea un mejor predictor de riesgo trombotico^(665,666). Estudios futuros sobre EHV en serie durante un periodo de meses después de un traumatismo ortopédico importante podrían validar la duración de la profilaxis del TEV.

El valor de los ensayos de TEG en serie ha demostrado una mejor comprensión de la coagulopatía durante la fase perioperatoria. En un pequeño estudio de 10 artroplastias totales de rodilla (ATR), 10 artroplastias totales de cadera (ATC) y otros 10 controles de cirugía de la extremidad inferior, Okamura *et al.* encontraron un aumento en los valores de la AM y el índice de coagulación 24 horas después de cirugía de ATR y ATC en comparación con los previos a la anestesia, lo que indica el estado de hipercoagulabilidad que puede ocurrir después de la ATA⁽⁶⁶⁷⁾. Kim *et al.* encontraron trazos de TEG intraoperatorios demostrando aumento de la hipercoagulabilidad con disminución del tiempo R y aumento del ángulo alfa y los valores de AM ($p < 0,05$) durante una revisión de 45 pacientes de edad avanzada (edad > 65) sometidos a cirugía ortopédica mayor. Estos niveles tendieron a normalizarse después de la operación en comparación

con la TEG preoperatoria⁽⁶⁶⁸⁾. Finalmente, la TEG en serie encontró hipercoagulabilidad en 250 pacientes con fracturas del cuello femoral medido en el preoperatorio, el postoperatorio inmediato y a las 6 semanas postoperatorias, validando una correlación con el desarrollo de TEV⁽⁶⁶⁹⁾.

En general, hay escasez de literatura ortopédica sobre el uso rutinario de TEG como una prueba complementaria a la atención perioperatoria en comparación con sus contrapartes en otras subespecialidades quirúrgicas. Los EHV se han expandido a resultados más reproducibles y menos dependientes del operador. Se necesitan futuros ensayos controlados ortopédicos para determinar el papel de los EHV en la predicción del riesgo del paciente para TEV y su valor en la evaluación de la eficacia y la duración de la profilaxis del TEV. Los cirujanos ortopédicos deben familiarizarse cada vez más con los resultados de los EHV a medida que pretendan evaluar el espectro de coagulopatía e individualizar la atención quirúrgica.

Omer Serdar Hakyemez, Ibrahim Azboy

Referencias

649. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002 Jul;53(1):142-64.
650. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):162-71.
651. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obrensky WT, et al.; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e355-62.
652. Parvizi J, Azzam K, Rothman RH. Deep venous thrombosis prophylaxis for total joint arthroplasty: American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines. *J Arthroplasty*. 2008 Oct;23(7) (Suppl):2-5.
653. Holley AD, Reade MC. The 'procoagulopathy' of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care*. 2013 Dec;19(6):578-86.
654. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 29;7(1):30.
655. Stutz CM, O'Rear LD, O'Neill KR, Tamborski ME, Crosby CG, Devin CJ, Schoenacker JG. Coagulopathies in orthopaedics: links to inflammation and the potential of individualizing treatment strategies. *J Orthop Trauma*. 2013 Apr;27(4):236-41.
656. González C, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*. 2016 Jun;263(6):1051-9.
657. Mamczak CN, Maloney M, Fritz B, Boyer B, Thomas S, Evans E, et al. Thromboelastography in Orthopaedic Trauma Acute Pelvic Fracture Resuscitation: A Descriptive Pilot Study. *J Orthop Trauma*. 2016 Jun;30(6):299-305.
658. Kane I, Ong A, Orozco FR, Post ZD, Austin LS, Radcliff KE. Thromboelastography predictive of death in trauma patients. *Orthop Surg*. 2015 Feb;7(1):26-30.

659. Zhang Y, Song Y, Zhang Y, Yu L, Zhang K. Thromboelastogram-Guided Transfusion Therapy Reduces Blood-Component Transfusion and Improves Coagulation Function during Orthopedic Surgery. *J Nanomater*. 2021;2021:e8218042.
660. Brill JB, Badiee J, Zander AL, Wallace JD, Lewis PR, Sise MJ, et al. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Sep;83(3):413-9.
661. Brown W, Lunati M, Maceroli M, Ernst A, Staley C, Johnson R, Schenker M. Ability of Thromboelastography to Detect Hypercoagulability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma*. 2020 Jun;34(6):278-86.
662. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, Radwan Z, Munz JW, Achor TS, et al. Can Thromboelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? *J Orthop Trauma*. 2016 Jun; 30(6):294-8.
663. Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, Matijevic N, Pivalizza E, Podbielski J, et al. Admission rapid thromboelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jun;72(6):1470-5;discussion:1475-7.
664. Myers SP, Brown JB, Leeper CM, Kutcher ME, Chen X, Wade CE, et al. PROPPR study group. Early versus late venous thromboembolism: A secondary analysis of data from the PROPPR trial. *Surgery*. 2019 Sep;166(3):416-22.
665. Nelson JT, Coleman JR, Carmichael H, Mauffrey C, Vintimilla DR, Samuels JM, et al. High Rate of Fibrinolytic Shutdown and Venous Thromboembolism in Patients With Severe Pelvic Fracture. *J Surg Res*. 2020 Feb; 246:182-9.
666. Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Persistent Fibrinolysis Shutdown Is Associated with Increased Mortality in Severely Injured Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2017 Apr;224(4):575-82.
667. Okamura K, Nakagawa I, Hidaka S, Okada Y, Kubo T, Kato T. [Perioperative changes of blood coagulability evaluated by thromboelastography (TEG) in patients undergoing total knee and total hip arthroplasty]. *Masui*. 2007 Jun;56(6):645-9. Japanese.
668. Kim CJ, Ryu KH, Park SC, Lee J. Perioperative Changes in Thromboelastogram in Elderly Patients Receiving Major Orthopedic Surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2015;50(4):422-7.
669. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thromboelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury*. 2001 Dec;32(10):765-70.

Pregunta 28: ¿La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores que surge después de la artroplastia total de la articulación (ATA) se propaga para causar embolia pulmonar (EP)?

Respuesta/Recomendación: la TVP, que causa la EP, se ha descrito en pacientes con coágulos no provocados y se atribuye al fenotipo protrombótico del individuo. Mientras se reconoce que una EP puede surgir de una TVP, parece no existir una relación entre la propagación de la TVP y la EP para los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos, en particular, la ATA.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 90,59%; en desacuerdo: 5,94%; abstención: 3,47% (consenso fuerte).

Justificación: es imperativo comprender la historia natural, el pronóstico y las implicaciones

del tromboembolismo venoso (TEV) que ocurre como consecuencia de los procedimientos ortopédicos. A pesar de que las tasas de TVP caen hasta un 0,4% después de la artroplastia total de cadera (ATC) y un 0,8% tras la artroplastia total de rodilla (ATR), falta consenso sobre el riesgo de propagación de la TVP distal a los pulmones⁽⁶⁷⁰⁻⁶⁷³⁾. Gran parte de la literatura relacionada con la historia natural del TEV informa sobre casos no provocados o TVP provocadas en el contexto de factores de riesgo protrombóticos, cuya fisiopatología difiere de las TVP provocadas en el postoperatorio⁽⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁶⁾. Una relación causal entre la TVP y la EP no ha sido probada en pacientes sometidos a ATA de las extremidades inferiores^(670,677,678).

La cirugía ha sido reportada como un problema mayor, pero transitorio, promotor de TEV⁽⁶⁷⁹⁻⁶⁸¹⁾. La activación local de la cascada de la coagulación comienza intraoperatoriamente después de una lesión endotelial y la liberación de tromboplastina tisular, que promueve un ciclo de retroalimentación inflamatoria que involucra proteínas procoagulantes y hebras de fibrina^(682,683). Este entorno protrombótico transitorio, que abarca las válvulas venosas distales que proporcionan un nido para la formación de coágulos, predispone a los pacientes ortopédicos a una mayor tasa de TVP ipsilateral que aquellos sometidos a procedimientos no ortopédicos mayores^(676,682,684). Sin embargo, entre las especialidades quirúrgicas, la investigación retrospectiva ha demostrado que las tasas de EP en las cohortes de artroplastia no son mayores que las de aquellos sometidos a procedimientos gastrointestinales, vasculares o ginecológicos⁽⁶⁸⁵⁾. Si una TVP se propagara consistentemente para causar EP postartroplastia, la literatura indicaría una incidencia de EP significativamente mayor en comparación con otras especialidades quirúrgicas, en proporción a la de las tasas de TVP. Sin embargo, este no es el caso. Se cree que la EP surge más comúnmente a través de un trombo distal establecido, que se desprende y viaja dentro del sistema circulatorio hacia los pulmones obstruyendo las arteriolas dentro de la vascularización pulmonar, causando isquemia⁽⁶⁷⁴⁾. La trombosis también puede surgir directamente dentro de la vascularización pulmonar. Pacientes con riesgo de trombosis de la arteria pulmonar *in situ* muestran un fenotipo protrombótico pronunciado, con variantes anormales de fibrinógeno, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes, disregulación endocrina y cáncer activo^(674,686,687).

Si separamos ambas vías fisiopatológicas hematológicas, el aumento de la presión intramedular durante los procedimientos de artroplastia se ha demostrado que emboliza la grasa protrombótica, la médula ósea y fragmentos de cemento a través

de las venas sistémicas hacia el sistema vascular pulmonar^(682,688,689). Se cree que la activación de la trombogénesis en la circulación pulmonar y de las extremidades, a través de la exposición a la trombo-plastina, contribuye a las tasas de TVP y EP después de la ATA. Sin embargo, se han tomado medidas intraoperatorias para mitigar este proceso^(682,689). La manifestación de la EP sintomática es un proceso multifactorial complejo, con múltiples vías fisiopatológicas probables coexistiendo en pacientes genéticamente susceptibles. Sin embargo, la propagación de un trombo en una extremidad no parece contribuir consistentemente a la carga de la enfermedad de EP relacionada con la artroplastia⁽⁶⁹⁰⁻⁶⁹²⁾.

Existe poca literatura para aclarar la evolución de la TVP asintomática incidental, como demuestra la falta de consenso dentro de las guías publicadas^(676,693-695). Estudios observacionales han confirmado que la mayoría de las TVP profundas aisladas presentan un curso clínico sin incidentes y sin embolización⁽⁶⁹⁶⁾. La mitad de estos trombos surgen en el momento de la cirugía y se resuelven espontáneamente dentro de las primeras 72 horas postoperatorias⁽⁶⁹⁶⁾. Por otro lado, la TVP proximal no provocada es preocupante, dada su tendencia a propagarse para provocar EP y su riesgo de recurrencia⁽⁶⁹⁶⁻⁷⁰¹⁾. Sin embargo, en el entorno postoperatorio provocado, las tasas de EP no parecen correlacionarse con la incidencia observada de TVP proximal, que se han identificado en el 27% de todas las TVP tras una ATC y en el 15% de todas las TVP tras ATR^(702,703). Un incremento en la tasa de TVP proximal en aquellos sometidos a ATC no se ha traducido en una mayor carga de EP en comparación con los pacientes tras artroplastia de rodilla⁽⁶⁹⁹⁻⁷⁰⁴⁾. La profilaxis perioperatoria y la movilización temprana han hecho un progreso significativo en la lucha contra el TEV, que puede ser apreciado a través de la disminución de la incidencia de TVP postartroplastia^(675,705,706). Por el contrario, debido a los avances radiológicos y la capacidad de identificar émbolos aún más pequeños, se ha visto que la incidencia de EP ha aumentado en las últimas 2 décadas^(707,708). La tomografía computarizada (TC) multicorte de alta sensibilidad y la angiografía pulmonar permiten la detección de enfermedad clínicamente insignificante en el entorno postoperatorio, surgiendo dentro de la vascularización pulmonar periférica⁽⁷⁰⁸⁻⁷¹⁰⁾.

A pesar de la profilaxis y las vías de recuperación mejoradas, la tasa de EP clínicamente significativa persiste entre el 0,2 y el 1,1% de todos los pacientes sometidos a artroplastia^(694,711-713). El riesgo de desarrollo de EP en una proporción de pacientes con ATA se ha mantenido constante en las últimas 2 décadas, independientemente del cumplimiento de las directrices dirigidas hacia la

reducción de la evidencia venográfica de TVP^(676,713). Si bien la TVP no provocada de las extremidades inferiores conlleva riesgo de propagación, no ha sido probado que esto ocurra en un entorno ortopédico perioperatorio^(670,673). Se cree que surge EP a través de múltiples procesos fisiopatológicos que interactúan, la mayoría probablemente en pacientes genéticamente susceptibles sometidos a ATA.

Falta evidencia científica sólida que investigue las tendencias de propagación de la TVP postoperatoria provocada. La investigación prospectiva cuidadosamente diseñada jugará un papel vital para aclarar notablemente nuestra comprensión del TEV perioperatorio como una enfermedad, su historia natural y su pronóstico en el paciente tras la artroplastia.

Andrew J. Hughes, Emanuele Chisari,

Javad Parvizi, Geoffrey Westrich, David Beverland

Referencias

670. Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? *J Arthroplasty*. 2010 Sep;25(6)(Suppl):138-44.
671. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuzei NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
672. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
673. Callaghan JJ, Dorr LD, Engh GA, Hansen AD, Healy WL, Lachiewicz PF, et al.; American College of Chest Physicians. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians—are they appropriate for orthopaedic surgery? *J Arthroplasty*. 2005 Apr;20(3):273-4.
674. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 17;4:18028.
675. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
676. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):2467.
677. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003 Aug;32(8):386-8.
678. Westrich GH, Farrell C, Bono JV, Ranawat CS, Salvati EA, Sculco TP. The incidence of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a specific hypotensive epidural anesthesia protocol. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):456-63.
679. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55.
680. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005 Feb-Mar;51(2-3):70-8.
681. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
682. Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Troeger M, Koessler M. Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip

- arthroplasty reduces the incidence of postoperative deep-vein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Jan;84(1):39-48.
683. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, Westrich GH. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Feb;82(2):252-70.
684. Dahl OE. Thromboprophylaxis in hip arthroplasty. New frontiers and future strategy. *Acta Orthop Scand.* 1998 Aug;69(4):339-42.
685. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeannique E, Paris C, et al. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg.* 2019 Dec 1;154(12):1126-32.
686. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):431-43.
687. Cao Y, Geng C, Li Y, Zhang Y. In situ Pulmonary Artery Thrombosis: A Previously Overlooked Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 8;12:671589.
688. Malhotra R, Singla A, Lekha C, Kumar V, Karthikeyan G, Malik V, Midha RA. A prospective randomized study to compare systemic emboli using the computer-assisted and conventional techniques of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Jun 3;97(11):889-94.
689. Rothberg DL, Makarewicz CA. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Apr 15;27(8):e346-55.
690. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res.* 2015 Aug;136(2):298-307.
691. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Mar 9;4(3):366-76.
692. Zöller B, Svensson PJ, Sundquist J, Sundquist K, Pirouzifard M. Postoperative Joint Replacement Complications in Swedish Patients With a Family History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open.* 2018 Sep 7;1(5):e181924.
693. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Suppl):e419S-96S.
694. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost.* 2012 Jan;10(1):11-9.
695. Fleck D, Albadawi H, Wallace A, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Below-knee deep vein thrombosis (DVT): diagnostic and treatment patterns. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S134-9.
696. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):122-30.
697. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg.* 1998 Jul;28(1):67-73;discussion:73-4.
698. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg.* 1999 Dec;65(12):1124-7;discussion:1127-8.
699. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, Brusi C, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CATHRO study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1063-70.
700. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1630-6.
701. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2436-42.
702. Ciccone WJ 2nd, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, Parrish WM, Pellegrini VD Jr. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Aug;80(8):1167-74.
703. Ciccone WJ 2nd, Reid JS, Pellegrini VD Jr. The role of ultrasonography in thromboembolic disease management in the orthopaedic patient. *Iowa Orthop J.* 1999;19:18-25.
704. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA.* 2012 Jan 18;307(3):294-303.
705. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
706. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun; 133(6)(Suppl):381S-453S.
707. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* 2014 Sep;127(9):829-39.e5.
708. D'Apuzzo MR, Keller TC, Novicoff WM, Browne JA. CT pulmonary angiography after total joint arthroplasty: overdiagnosis and iatrogenic harm? *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Sep;471(9):2737-42.
709. Messerschmidt C, Friedman RJ. Clinical experience with novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective hip and knee arthroplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Apr;35(4):771-8.
710. Karayiannis PN, Hill JC, Stevenson C, Finnegan S, Armstrong L, Beverland D. CT pulmonary angiography in lower limb arthroplasty: A retrospective review of 11 249 patients over 11 years. *Bone Joint J.* 2018 Jul;100-B(7):938-44.
711. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-7.
712. Parvizi J, Huang R, Raphael U, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar;472(3):903-12.
713. Lieberman JR, Cheng V, Cote MP. Pulmonary Embolism Rates Following Total Hip Arthroplasty With Prophylactic Anticoagulation: Some Pulmonary Emboli Cannot Be Avoided. *J Arthroplasty.* 2017 Mar;32(3):980-6.

Pregunta 29: ¿Cómo se deben manejar los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) proximal (poplitea o suprapoplitea) postoperatoria?

Respuesta/Recomendación: de acuerdo con las directrices actuales, recomendamos que se tenga en cuenta tratar la TVP proximal, que afecta a los vasos poplíteos o suprapoplíteos, que surge de forma aguda en pacientes al someterse a procedimientos ortopédicos.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,54%; en desacuerdo: 0,97%; abstención: 0,49% (consenso fuerte).

Justificación: el tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación bien reconocida después de la cirugía ortopédica de las extremidades inferiores⁽⁷¹⁴⁻⁷¹⁵⁾. El inicio máximo de la TVP es dentro de las 2 y 3 semanas posteriores a la operación⁽⁷¹⁶⁻⁷¹⁷⁾, permaneciendo el riesgo elevado durante 6 a 12 semanas y disminuyendo gradualmente a partir de entonces hasta 4-6 meses después de la operación⁽⁷¹⁸⁻⁷²¹⁾. La TVP proximal asintomática que afecta a los vasos poplíteos y suprapoplíteos se ha informado que constituye el 27% de la TVP que ocurre después de una artroplastia total de cadera (ATC) y el 15% de la TVP posterior a la artroplastia total de rodilla (ATR)⁽⁷²²⁻⁷²³⁾.

La TVP proximal no provocada es motivo de preocupación, dada su tendencia a recurrir⁽⁷²⁴⁻⁷²⁹⁾ y a tener un mayor potencial para propagarse y causar embolia pulmonar (EP)⁽⁷²⁴⁻⁷²⁹⁾. Aunque tal relación causal en los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos no ha sido probada⁽⁷³⁰⁻⁷³²⁾. Con relación a la TVP no provocada, existe consenso entre los estudios y directrices publicadas que estipulan que la TVP proximal debe ser tratada para evitar la progresión y prevenir la EP potencialmente fatal. La relación causal entre la TVP postoperatoria provocada y la EP aún no se ha demostrado claramente en el entorno ortopédico. Sin embargo, a pesar de los graves riesgos asociados con la administración de la anticoagulación, las directrices publicadas actualmente recomiendan el tratamiento, a la espera de una aclaración por medio de investigación formal^(718,732-735). Existen directrices de varias organizaciones relacionadas con este tema. El American College of Chest Physicians (ACCP), la European Society of Cardiology (ESC) y la American Society of Hematology (ASH) sugieren que la TVP proximal postoperatoria aguda debe tratarse con un agente anticoagulante, preferiblemente un anticoagulante oral de acción directa (ACOD)⁽⁷³³⁻⁷³⁶⁻⁷³⁸⁾. Las directrices también estipulan que algunos ACOD, como dabigatrán y edoxabán, deben administrarse después de administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) parenteral durante 5-10 días⁽⁷³³⁻⁷³⁷⁻⁷³⁸⁾. El ACCP sugiere que se debe preferir un antagonista de la vitamina K como segunda línea sobre la terapia con HBPM, después de una terapia puente apropiada, con un objetivo recomendado del índice internacional normalizado (*international normalized ratio* –INR–) de 2,0-3,0 para la duración del tratamiento^(718,737-739). En pacientes con cáncer activo y una TVP postoperatoria aguda confirmada, el ACCP y la ESC sugieren HBPM como primera línea, dado su perfil favorable en reducir los episodios recurrentes de TEV en dichos pacientes⁽⁷³³⁻⁷³⁷⁻⁷⁴⁰⁾. Las pautas anteriores recomiendan que la anticoagulación debe continuarse durante 3 meses^(718,733-737-738). La decisión por el tratamiento prolon-

gado más de 3 meses debe basarse en la relación riesgo-beneficio para cada paciente⁽⁷³³⁾.

En cuanto a la sospecha de TVP postoperatoria, los pacientes en el postoperatorio de la cirugía ortopédica de los miembros inferiores alcanzarán aproximadamente una puntuación Wells de al menos 2, hasta la semana 12 postoperatoria. Las guías publicadas sugieren comenzar el tratamiento con anticoagulación parenteral en situaciones donde el diagnóstico con la ecografía Doppler pueda retrasarse más de 4 horas^(718,733-741). Los servicios de atención médica actuales no pueden garantizar una ecografía Doppler dentro de este periodo, especialmente cuando los pacientes se presentan con el cuadro clínico agudo durante un fin de semana. Dado los mayores riesgos de hematoma asociado a la anticoagulación, drenaje de heridas e infección del sitio quirúrgico (ISQ) en el entorno perioperatorio, los cirujanos ortopédicos tienen reservas acerca de comenzar la anticoagulación terapéutica antes de confirmar el diagnóstico⁽⁷³²⁻⁷³⁵⁾. Probablemente, en el marco de la sospecha de TVP, cuando una Doppler no se pueda realizar dentro de las 4 horas, los pacientes sometidos a la cirugía ortopédica de los miembros inferiores deben continuar en su régimen de profilaxis para el TEV, a menos que se consideren de alto riesgo por antecedentes de trombofilia o cáncer activo, antes de realizar una exploración urgente al día siguiente. Se sugiere anticoagulación a favor de trombólisis dirigido por catéter, trombólisis sistémica y trombectomía venosa quirúrgica, en el contexto de la TVP proximal postoperatoria aguda que no pone en peligro la extremidad^(718,733-737,738,742-743). Se puede considerar la trombólisis con catéter adyuvante dirigido en pacientes con insuficiencia iliofemoral aguda, enfermedad con síntomas de menos de 14 días y una esperanza de vida mayor de 1 año⁽⁷³³⁾. Se sugieren filtros de la vena cava inferior (VCI) solo para pacientes con contraindicaciones para la terapia de anticoagulación. El uso rutinario de filtro de VCI además de anticoagulación no se recomienda^(718,737,738,744-747). Se recomienda la deambulación, aunque el dolor intenso y la hinchazón pueden requerir postergarlo^(718,733). Las medias de compresión no se recomiendan de forma rutinaria en el contexto de un cuadro agudo de TVP proximal provocada postoperatoria, a menos que proporcionen alivio sintomático, ya que la literatura no ha demostrado algún beneficio en la prevención de la aparición del síndrome postrombótico⁽⁷³³⁻⁷³⁷⁻⁷³⁸⁾. Mientras que las guías sugieren la terapia de anticoagulación basada en las características de la población, la opción óptima de tratamiento para cada individuo debe ser determinada en función de una evaluación cuidadosa del riesgo, incorporando las preferencias tanto del

paciente como de su familia, tras consentimiento informado y toma de decisiones en conjunto.

Andrew J. Hughes, Emanuele Chisari, Javad Parvizi

Referencias

714. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
715. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Münzel T, Engelhardt M, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
716. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 20a09 Dec 3;339:b4583.
717. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
718. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):75-475. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
719. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pinedo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.
720. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pinedo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
721. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, et al. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1126-32.
722. Ciccone WJ 2nd, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, Parrish WM, Pellegrini VD Jr. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Aug;80(8):1167-74.
723. Ciccone WJ 2nd, Reid JS, Pellegrini VD Jr. The role of ultrasonography in thromboembolic disease management in the orthopaedic patient. *Iowa Orthop J*. 1999;19:18-25.
724. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg*. 1998 Jul;28(1):67-73;discussion:73-4.
725. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg*. 1999 Dec;65(12):1124-7;discussion:1127-8.
726. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Roderigo G, Guazzaloca G, Brusi C, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost*. 2010 Nov;104(5):1063-70.
727. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I22-30.
728. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630-6.
729. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2436-42.
730. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003 Aug;32(8):386-8.
731. Westrich GH, Farrell C, Bono JV, Ranawat CS, Salvati EA, Sculco TP. The incidence of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a specific hypotensive epidural anesthesia protocol. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):456-63.
732. Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? *J Arthroplasty*. 2010 Sep;25(6)(Suppl):138-44.
733. Mazzolai L, Abouyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-18.
734. Galat DD, McGovern SC, Hanssen AD, Larson DR, Harrington JR, Clarke HD. Early return to surgery for evacuation of a postoperative hematoma after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Nov;90(11):2331-6.
735. D'Apuzzo MR, Keller TC, Novicoff WM, Browne JA. CT pulmonary angiography after total joint arthroplasty: overdiagnosis and iatrogenic harm? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Sep;471(9):2737-42.
736. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e419S-965S.
737. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
738. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.
739. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodgers MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014 Sep 17;312(11):1122-35.
740. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1214-9.
741. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>.
742. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al.; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e64-71.
743. García MJ, Lookstein R, Malhotra R, Amin A, Blitz LR, Leung DA, et al. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: final report of the prospective multicenter PEARL (peripheral use of angiojet rheolytic thrombectomy with a variety of catheter lengths) registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Jun;26(6):777-85;quiz:786.
744. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
745. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):409-15.

746. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22.
747. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al.; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.

Pregunta 30: ¿Cómo deben ser tratados los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) distal postoperatoria?

Respuesta/Recomendación: a falta de evidencia concreta, la opinión de este grupo de trabajo es que los pacientes con TVP distal aislada pueden ser monitorizados sin tratamiento o tratados con ácido acetilsalicílico (AAS).

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 79,70%; en desacuerdo: 14,85%; abstención: 5,45% (consenso fuerte).

Justificación: se acepta comúnmente que los pacientes con TVP proximal postoperatoria (en o por encima de la vena poplítea) o embolia pulmonar (EP) necesitan anticoagulación^(748,749). Sin embargo, no se sabe si los pacientes con TVP distal (infrapoplítea) necesitan ser tratados o simplemente monitorizados para la progresión. La principal preocupación con la presencia de TVP es que los émbolos pueden propagarse mecánicamente a las venas proximales y a la circulación pulmonar, lo que resulta en disfunción pulmonar y posible desenlace fatal⁽⁷⁴⁸⁾. Según la literatura más antigua, la tasa de progresión de la TVP varía entre 0 y 44%^(749,751). Dos revisiones sistemáticas recientes de tratamientos mixtos no quirúrgicos y quirúrgicos en pacientes demostraron que alrededor del 9,0% de la TVP distal se podía extender proximalmente^(749,752). En un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de pacientes con TVP distal sintomática que acudieron a la sala de emergencias, Horner *et al.* encontraron que la propagación incluyendo TVP proximal y EP fue del 11% en el grupo tratado conservadoramente vs. 0% en el grupo con anticoagulación⁽⁷⁵³⁾. De manera similar, en su revisión sistemática de pacientes principalmente no quirúrgicos, Lim *et al.* concluyeron que el riesgo de recurrencia de la TVP—*odds ratio* (OR): 0,16; *p* = 0,01—o la extensión de la TVP distal a una vena profunda proximal (OR: 0,29; *p* < 0,004) fueron mayores cuando se realizó un enfoque sin tratamiento en comparación con el tratamiento con un fármaco anticoagulante⁽⁷⁵⁴⁾. Los regímenes de anticoagulación en los estudios incluidos fueron de naturaleza heterogénea, incluyendo una combinación variable

de heparina intravenosa, warfarina o de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (dalteparina, enoxaparina o nadroparina).

Otros estudios han sugerido que la TVP distal aislada presenta un bajo riesgo de causar EP y puede ser clínicamente insignificante. También cuestionan el valor del tratamiento agresivo e incluso la necesidad de algún tratamiento^(755,756). Palaretti *et al.* adoptaron un enfoque de vigilancia en 65 pacientes con TVP distal y factores de riesgo mixtos que incluyen malignidad activa, inmovilización o cirugía mayor⁽⁷⁵⁵⁾. La TVP distal aislada no tratada tuvo un curso clínico sin incidentes a los 3 meses de seguimiento, con una tasa del 3,1% de TVP distal con extensión en las venas proximales. Fleck *et al.* revisaron retrospectivamente a 102 pacientes diagnosticados con TVP, de los cuales solo el 33,3% habían sido intervenidos recientemente⁽⁷⁵⁶⁾. A pesar de que la mayoría de su cohorte estaba siendo tratada con anticoagulación, no se observaron casos de EP en los pacientes tratados en comparación con los no tratados. Se observaron tasas relativamente altas de propagación de TVP proximal nueva en sus pacientes no tratados con TVP distal (3/14; 21,4%). Sin embargo, la población del estudio tenía comorbilidades significativas, incluida la malignidad activa en aproximadamente un tercio de los pacientes, lo que limita la generalización a los pacientes de ortopedia.

Los que abogan por el seguimiento de los pacientes con TVP distal en lugar de tratamiento citan los peligros de la administración de medicamentos anticoagulantes, como el sangrado, como un desincentivo para el tratamiento de estos pacientes. Se han asociado el desarrollo de hematomas, el drenaje persistente de la herida y la infección periprotésica posterior a la administración de anticoagulantes, siendo el AAS el de menor riesgo^(752,757,759). La Biblioteca Cochrane recientemente cotejó una revisión sistemática relacionada con el manejo de la TVP distal. Kirkilesis *et al.* evaluaron 8 ECA que incluyeron tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos en 1.239 participantes con TVP distal que fueron aleatorizados al tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o sin anticoagulación⁽⁷⁵²⁾. No hubo diferencia con respecto al desarrollo de EP—riesgo relativo (RR): 0,81; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,18-3,59—entre grupos de tratamiento. El grupo con anticoagulación mostró un riesgo reducido de TEV recurrente (RR: 0,34; IC 95%: 0,15-0,77), que se definió como cualquier recurrencia de TVP en las venas de la pantorrilla, progresión de TVP a las venas proximales o desarrollo de EP dentro de 3 meses. También se redujo la recurrencia de TVP distal local y la propagación a las venas proximales (RR: 0,25; IC 95%: 0,0-0,67). Los autores también encontraron que

≥ 3 meses redujeron la incidencia de TEV recurrente al 5,8% en comparación con el 13,9% en participantes tratados solo durante 6 semanas. Mientras que no hubo diferencia estadística en el sangrado mayor entre los grupos, hubo un aumento en el sangrado no mayor clínicamente relevante en el grupo tratado con anticoagulantes (RR: 3,34; IC 95%: 1,07-10,46). Righini *et al.* realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pacientes principalmente no quirúrgicos que examina el tratamiento de la TVP distal sintomática utilizando HBPM. Informaron que la HBPM no fue mejor que el placebo en reducir el riesgo de eventos de extensión proximal o TEV (3 vs. 5%; $p = 0,54$) en pacientes de bajo riesgo con TVP sintomática en la pantorrilla, pero aumentó el riesgo de hemorragia (diferencia de riesgo: 4,1; IC 95%: 0,4-9,2; $p = 0,025$). En particular, este estudio tuvo poco poder estadístico debido a la finalización anticipada de la inscripción⁽⁷⁶⁰⁾.

Múltiples estudios retrospectivos también han mostrado tasas relativamente bajas de propagación de TVP distal, independientemente del enfoque de tratamiento. Li *et al.* evaluaron 310 pacientes consecutivos después de la cirugía vascular y encontraron 33 con TVP distal⁽⁷⁶¹⁾. Estos 33 pacientes fueron aleatorizados en dosis completa o media dosis de anticoagulación con HBPM y se informó TVP sin progresión en ambos grupos. Parisi *et al.* informaron sobre 171 pacientes con TVP distal tratados con HBPM y mostraron que el 2,9% de los pacientes tenían propagación a la porción proximal de las venas⁽⁷⁶²⁾. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes con propagación tenían antecedentes de TVP no provocada. Recientemente, Tsuda *et al.* siguieron a 742 pacientes consecutivos después de la ATC con imágenes Doppler postoperatorias⁽⁷⁶³⁾. La incidencia de TVP postoperatoria fue del 33%. Todas las TVP distales postoperatorias que se produjeron en las venas de la pantorrilla ($n = 232$) no fueron tratadas y permanecieron sin casos de progresión a las venas proximales durante el seguimiento postoperatorio. Además, el 93% de la TVP distal desapareció en las imágenes en serie.

El AAS está bien estudiado como profilaxis eficaz del TEV después de una artroplastía articular total (ATA)⁽⁷⁶⁴⁾, pero su eficacia como terapia antitrombótica después de ATA es menos clara en el paciente ortopédico. Becattini *et al.* mostraron una reducción del 42% en la incidencia de TVP recurrente en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego de 402 pacientes no quirúrgicos con TEV previo no provocado cuando se comparó la profilaxis con AAS con placebo⁽⁷⁶⁵⁾. En otro estudio, Brighton *et al.* también mostraron que las dosis bajas de AAS fueron eficaces para prevenir la recurrencia de TEV *-hazard ratio* (HR): 0,66; $p = 0,01$ —en un ECA con placebo de 822 pacientes

no quirúrgicos después su primer episodio de TEV no provocado⁽⁷⁶⁶⁾. Omari *et al.* informaron retrospectivamente sobre 486 pacientes con TVP distal después de ATR que fueron tratados con 325 mg de AAS 2 veces al día⁽⁷⁶⁷⁾. Se realizó ecografía Doppler en 459/486 casos (94,4%) y se observó resolución demostrada de TVP distal en 445/459 (96,9%) casos. La Doppler diagnóstico propagación a una vena próxima en 10/459 (2,2%) casos. Un paciente con una TVP distal desarrolló EP a las 6 semanas después de la operación. Los autores concluyeron que había una tasa baja de propagación de TVP distal en pacientes manejados con AAS. Adicionalmente, no hubo episodios hemorrágicos significativos, complicaciones relacionadas con heridas u otros eventos adversos de la terapia con AAS.

La mayoría de la literatura que evalúa el tratamiento de la TVP distal es en pacientes no ortopédicos y no quirúrgicos. Estas poblaciones a menudo incluyen diagnósticos mixtos y con distintas comorbilidades, incluida la malignidad, que continúan confundiendo la comprensión del tema y proporcionan evidencia limitada para guiar la gestión de este problema⁽⁷⁶⁸⁾. La TVP distal puede tratarse inmediatamente en el momento del diagnóstico (con anticoagulación) o ser monitorizada (suspender la anticoagulación y tratar únicamente la progresión a las venas proximales o si se identifica EP)⁽⁷⁵²⁾. Los datos que sugieren que la anticoagulación está indicada para la TVP distal son limitados y tal estrategia implica un riesgo de tratamiento excesivo cuando se compara con los riesgos de la anticoagulación en el postoperatorio.

Karan Goswami, Brendan Gleason,
Gregg R. Klein, Guillermo J. Hozack

Referencias

748. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J.* 2007 Jan-Feb;30(1):41-6.
749. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 2016 Jun;103(7):789-96.
750. Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? *No. J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5(Suppl 1):55-9.
751. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost.* 2006 Jan;95(1):56-64.
752. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 9;4:CD013422.
753. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest.* 2014 Dec;146(6):1468-77.
754. Lim MS, Ariyaratna A, Oldmeadow C, Hall A, Enjeti AK. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing Anticoagulation versus No Anticoagulation and Shorter versus Longer duration of Anticoagulation for Treatment of Isolated Distal Deep Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Nov;43(8):836-48.

755. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, Brusi C, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1063-70.
756. Fleck D, Albadawi H, Wallace A, Knutti G, Naidu S, Oklu R. Below-knee deep vein thrombosis (DVT): diagnostic and treatment patterns. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S134-9.
757. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good?: A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003 Jun;18(4):389-95.
758. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Jul;91(7):1756-7.
759. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3)(Suppl): 287S-310S.
760. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016 Dec;3(12):e556-62.
761. Li Y, Ding J, Shen L, Yang J, Wang H, Zhou Y, et al. Risk Factors and Anticoagulation Therapy in Patients With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis in the Early Post-operative Period After Thoracic Surgery. *Front Surg.* 2021 Apr 28;8:671165.
762. Parisi R, Visonà A, Camporese G, Verlato F, Lessiani G, Antignani PL, Palareti G. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol.* 2009 Feb;28(1):68-72.
763. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2020 Feb;35(2):563-8.
764. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
765. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al.; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):1959-67.
766. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al.; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):1979-87.
767. Omari AM, Parcells BW, Levine HB, Seidenstein A, Parvizi J, Klein GR. 2021 John N. Insall Award: Aspirin is effective in preventing propagation of infrapopliteal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2021 Jun; 103-B(6)(Supple A):18-22.
768. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):231-6.

Pregunta 31: ¿Cómo debe ser manejado un paciente con una trombosis de la vena del sóleo detectada después de un procedimiento ortopédico?

Respuesta/Recomendación: hay poca literatura disponible de alta calidad sobre el tratamiento de la trombosis de la vena del sóleo después de la

cirugía ortopédica. La tasa de propagación de las trombosis de la vena del sóleo a las venas proximales es muy baja. Por lo tanto, estos pacientes pueden ser tratados con una estrecha vigilancia, que puede incluir repetición de estudios por imágenes y posible administración de ácido acetilsalicílico (AAS).

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 89,11%; en desacuerdo: 6,93%; abstención: 3,96% (consenso fuerte).

Justificación: el tromboembolismo venoso (TEV) de la vena del sóleo es la vena más comúnmente afectada en los casos de TEV de la extremidad inferior distal^[769,770]. El TEV de la vena del sóleo es parte de un grupo conocido como TEV muscular de la pantorrilla, que también incluye TEV de la vena del gastrocnemio. La trombosis venosa profunda (TVP) muscular comprende hasta la mitad de los TEV distales y la TEV de la vena del sóleo se ha asociado con TEV proximal y embolia pulmonar (EP) fatal en una serie de estudios *post mortem*^[771-774]. Específicamente, las tasas de propagación de TEV muscular de la pantorrilla a TVP más proximal varían del 1,2 al 25% y la progresión a EP se reporta desde muy infrecuente hasta el 20,7%^[770,772-775,782]. Las tasas de mortalidad en TEV muscular de la pantorrilla son más limitadas, con un solo estudio reportando una tasa del 0,5% secundaria a EP^[783].

La literatura ortopédica sobre pacientes con un TEV de la vena del sóleo aislado es escasa debido a que un alto porcentaje se encuentran en concurrencia con TEV de las venas adyacentes. Esto se complica aún más por las inconsistencias en la literatura actual con respecto al método óptimo de tratamiento de las TVP tanto de la vena del sóleo como TVP muscular de la pantorrilla. Varios estudios comparan directamente la anticoagulación terapéutica con la profilaxis con el tratamiento mecánico. Un estudio de cohorte prospectivo comparó pacientes que tenían TVP muscular aguda tratada con heparina de bajo peso molecular (HBPM) terapéutica y terapia de compresión versus terapia de compresión sola. Encontraron que la HBPM redujo significativamente la progresión del trombo a las venas profundas de la pantorrilla –intervalo de confianza (IC) del 95%: 11,5-43,4%^(.784). Otros estudios retrospectivos corroboran los hallazgos antes mencionados al mostrar que las dosis terapéuticas de anticoagulación disminuyen significativamente el riesgo de EP, el tiempo hasta la recanalización de la vena después de la TVP y la recurrencia de TEV en pacientes con TVP tanto muscular como distal^[778,780,785,786].

Estos estudios también sugieren que una dosis terapéutica es más eficaz que la dosis profiláctica de anticoagulantes^[780,786]. También hay varios estudios

que argumentan en contra del uso de anticoagulación terapéutica para el tratamiento del TEV de la vena del sóleo y el TEV muscular de la pantorrilla. Un estudio prospectivo aleatorizado de 109 pacientes diagnosticados con trombosis venosa muscular de la pantorrilla comparó la HBPM terapéutica y las medias de pantorrilla con las medias de compresión de pantorrilla solo. La HBPM terapéutica no disminuyó la tasa de propagación de coágulos⁽⁷⁷⁹⁾. Asimismo, hay una serie de estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas que examinan los conflictos de evidencia del tratamiento de la TVP muscular de la pantorrilla. La mayoría de las conclusiones de estos artículos favorecen la terapia de compresión, la quimioprofilaxis profiláctica y la monitorización Doppler^(777,787-790).

El uso de dosis altas de anticoagulación en la prevención del TEV se asocia con eventos adversos y debe prescribirse con cautela. La anticoagulación terapéutica presenta un mayor riesgo de sangrado, el cual se asocia con sus propias complicaciones postoperatorias⁽⁷⁹¹⁻⁷⁹³⁾. Muchos estudios demuestran que la reducción del sangrado postoperatorio puede disminuir las infecciones quirúrgicas⁽⁷⁹⁴⁻⁷⁹⁷⁾. Además, los pacientes que reciben dosis más agresivas de anticoagulación tuvieron un aumento de las complicaciones postoperatorias de la herida, pero sin cambios en las tasas generales de TEV⁽⁷⁹⁸⁾.

En artroplastia de rodilla y cadera, el AAS tiene un mayor perfil de seguridad y la evidencia actual ha demostrado que no es inferior a formas más agresivas de quimioprofilaxis para el TEV. En un estudio de registro institucional que comparó warfarina y AAS, no se observaron diferencias en las tasas de TEV, mientras que la warfarina se asoció con mayores tasas de mortalidad e infección^(799,800).

Conclusión: las recomendaciones para el tratamiento del TEV de la vena del sóleo siguen sin estar claras. Hay escasez de estudios clínicos en la literatura ortopédica para establecer guías de tratamiento estandarizadas. La mayoría de los estudios existentes provienen de otras especialidades (p.ej.: literatura vascular) y, por lo tanto, hay una falta de validez externa debido a las diferencias inherentes en poblaciones de pacientes. Además, hay escasez de literatura que examine los resultados relacionados únicamente con el TEV de la vena del sóleo. Debido a estas limitaciones, la anticoagulación de quimioprofilaxis debe basarse en la estratificación del riesgo de propagación de trombos frente al riesgo de sangrado en el postoperatorio inmediato. Las guías de práctica clínica de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) sobre profilaxis del TEV también recomiendan la movilización temprana como una recomendación de consenso para pa-

cientes con alto riesgo de TEV cuando sea apropiado. Se ha demostrado que el uso de AAS es eficaz en pacientes con TVP distal⁽⁸⁰⁰⁾ y puede ser considerado en pacientes con trombosis de la vena del sóleo⁽⁸⁰⁰⁾. Por último, el uso de estudios por imágenes reiteradas después del diagnóstico inicial ha demostrado ser beneficioso para guiar el tratamiento posterior. Este manejo contribuiría a la seguridad del paciente, al evitar tanto los riesgos de propagación del TEV como la generación de complicaciones postoperatorias, tales como sangrado, derivadas de la administración de anticoagulación agresiva. Se necesitan estudios de alta calidad para guiar aún más las recomendaciones para el tratamiento.

William T. Li, Man Hong Cheung, Kenneth L. Urish

Referencias

769. Ro A, Kageyama N. Clinical Significance of the Soleal Vein and Related Drainage Veins, in Calf Vein Thrombosis in Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2016;9(1):15-21.
770. Singh K, Yakoub D, Giangola P, DeCicca M, Patel CA, Marzouk F, Giangola G. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012 Jan;55(1):136-40.
771. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J.* 2007 Jan-Feb;30(1):41-6.
772. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Nov;76(11):1658-63.
773. Kageyama N, Ro A, Tanifuji T, Fukunaga T. Significance of the soleal vein and its drainage veins in cases of massive pulmonary thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2008;1(1):35-9.
774. Ro A, Kageyama N. Clinical Significance of the Soleal Vein and Related Drainage Veins, in Calf Vein Thrombosis in Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2016;9(1):15-21.
775. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Maeda T, Mori T. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology.* 1998 Sep;49(9):759-64.
776. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Mar;5(2):274-9.
777. Kret MR, Liem TK, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta GL. Isolated calf muscular vein thrombosis is associated with pulmonary embolism and a high incidence of additional ipsilateral and contralateral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013 Jan;1(1):33-8.
778. Park YJ, Lee KB, Kim DJ, Roh YN, Kim N, Kim DK, Kim YW. Risk factors for delayed recanalization of calf vein thrombosis. *J Korean Surg Soc.* 2012 May;82(5):306-11.
779. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1246-50.
780. Lautz TB, Abbas F, Walsh SJN, Chow C, Amaranato DJ, Wang E, et al. Isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis: should these patients receive therapeutic anticoagulation? *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):735-42.
781. Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2007 Sep;46(3):513-9;discussion:519.

782. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003 Mar;37(3):523-7.
783. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quéré I, Bosson JL; OPTIMEV SFMV investigators. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2010 Oct;52(4):932-8;938.e1-2.
784. Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schellong SM. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001 Oct;12(7):597-9.
785. Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, Shouldice DJ, Reynolds CL, Humphries MD, White RH. Therapeutic anticoagulation for isolated calf deep vein thrombosis. *JAMA Surg.* 2016 Sep 21;151(9):e161770.
786. Yoon DY, Riaz A, Teter K, Vavra AK, Kibbe MR, Pearce WH, et al. Surveillance, anticoagulation, or filter in calf vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Jan;5(1):25-32.
787. Elfandi A, Anghel S, Sales C. Current management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015 Jul;3(3):341-4.
788. Yun WS, Lee KK, Cho J, Kim HK, Kyung HS, Huh S. Early treatment outcome of isolated calf vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Korean Surg Soc.* 2012 Jun;82(6):374-9.
789. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012 Feb;55(2):550-61.
790. Sales CM, Haq F, Bustami R, Sun F. Management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1251-4.
791. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good?: A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003 Jun;18(4):389-95.
792. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.
793. Drain NP, Gobao VC, Bertolini DM, Smith C, Shah NB, Rothenberger SD, et al. Administration of Tranexamic Acid Improves Long-Term Outcomes in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020 Jun;35(6S):S201-6.
794. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
795. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, LMWH, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev.* 2020 Dec 18;18(12):00021.
796. Klement MR, Padua FG, Li WT, Detweiler M, Parvizi J. Tranexamic Acid Reduces the Rate of Periprosthetic Joint Infection After Aseptic Revision Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Aug 5;102(15):1344-50.
797. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Apr 3;101(7):589-99.
798. Novicoff WM, Brown TE, Cui Q, Mihalko WM, Slone HS, Saleh KJ. Mandated venous thromboembolism prophylaxis: possible adverse outcomes. *J Arthroplasty.* 2008 Sep;23(6)(Suppl 1):15-9.
799. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
800. Omari AM, Parcells BW, Levine HB, Seidenstein A, Parvizi J, Klein GR, 2021 John N. Insall Award: Aspirin is effective in preventing propagation of infrapopliteal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2021 Jun; 103-B(6)(Supple A):18-22.

Pregunta 32: ¿Cuándo ocurren los episodios de tromboembolismo venoso (TEV) después de los procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: el periodo más crítico para el desarrollo de TEV es el primer mes después de la cirugía ortopédica, aunque el riesgo de TEV puede persistir por un tiempo más prolongado.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,56%; en desacuerdo: 0,98%; abstención: 1,46% (consenso fuerte).

Justificación: la duración ideal de la tromboprofilaxis después de la cirugía ortopédica no está clara, por lo cual entender la cronología de los episodios de TEV después de los procedimientos ortopédicos sigue siendo esencial para optimizar la profilaxis del TEV. Los médicos deben balancear la eficacia de la anticoagulación contra su perfil de seguridad⁽⁸⁰¹⁾. Existe información limitada sobre el desarrollo temporal de los episodios de TEV después de la cirugía ortopédica. De la literatura disponible, la mayoría de los estudios se centraron en el TEV después de procedimientos de artroplastia⁽⁸⁰²⁻⁸⁰⁷⁾ y de columna⁽⁸⁰⁸⁻⁸¹¹⁾, ya que estas subespecialidades se asocian con un mayor riesgo de TEV.

Muchos estudios han analizado la cronología de los episodios de TEV después de una artroplastia total del miembro inferior y otros procedimientos en articulaciones importantes. El riesgo de TEV continúa después del alta hospitalaria, como se evidencia al observar que aproximadamente del 50 al 75% de los casos de TEV ocurren tras el alta. En un estudio retrospectivo de una base de datos, White *et al.* encontraron que la mediana del número de días hasta el TEV después de la artroplastia total de rodilla (ATR) fue de 7 días, mientras que la mediana después de la artroplastia total de cadera (ATC) fue de 14 días⁽⁸⁰²⁾. En su análisis de 19.586 ATC y 24.059 ATR, el 76% de los diagnósticos de TEV fueron posteriores al alta por ATC y el 47% fueron después del alta por ATR. Los resultados de un estudio retrospectivo por Shohat *et al.* sobre el tiempo de TEV después de ATR fueron similares, con una mediana de tiempo hasta el TEV de 8 días⁽⁸⁰³⁾. Sin embargo, un estudio prospectivo de Dahl *et al.* encontró que la aparición de síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) ocurrió en un promedio de 17 días después de la ATR, 27 días después de la ATC y 36 días después de la cirugía por fractura de cadera⁽⁸⁰⁴⁾. Bjørnara *et al.* informaron plazos similares a los de Dahl *et al.* para ATR, ATC y cirugía de fractura de cadera, aunque también señalaron que la embolia pulmonar (EP) sintomática ocurrió antes de la TVP después de ATR y cirugía de fractura de cadera. El tiempo medio para

la manifestación clínica del TEV después de la cirugía de fractura de cadera fue de 24 días para la TVP y 17 días para EP; para la revisión total de cadera fue de 21 y 34 días, respectivamente; para la revisión total de rodilla fue de 20 y 12 días, respectivamente⁽⁸⁰⁶⁾.

Hu *et al.* publicaron sobre cuándo ocurre la EP en pacientes después de una artroplastia, encontrando una mediana de diagnóstico de 3 días⁽⁸⁰⁷⁾. Parvizi *et al.* encontraron de manera similar que el 81% de los eventos en pacientes con warfarina ocurrieron dentro de los 3 días después de una artroplastia y el 89% de los eventos ocurrieron dentro de una semana⁽⁸⁰⁵⁾. Si bien el número informado de días posteriores a la operación puede variar, estos estudios demuestran que la mayoría de los TEV ocurrió después del alta hospitalaria, pero los síntomas de EP aparecieron antes en comparación con la TVP. Plante *et al.* investigaron de manera retrospectiva factores de riesgo en 346 pacientes sometidos a ATR e informaron un tiempo medio para el diagnóstico de TEV de 5,6 días⁽⁸¹²⁾.

Campbell *et al.* evaluaron la eficacia de diferentes agentes profilácticos después de la cirugía de fractura de cadera en una cohorte numerosa⁽⁸¹³⁾. En este estudio, la mayoría de los eventos de TEV fueron observados en las primeras 2 semanas después de la cirugía. Sin embargo, a pesar de los diferentes métodos de tromboprofilaxis, se siguió produciendo TEV durante los primeros 90 días. Arcelus *et al.* reportaron resultados de pacientes con TEV después de una cirugía ortopédica mayor en un estudio prospectivo multicéntrico⁽⁸¹⁴⁾. El tiempo medio desde la cirugía hasta el TEV fue de 22 ± 16 días y el porcentaje de pacientes que desarrollaron TEV durante los primeros 15 días posteriores a la cirugía fue del 47%. Fukuda *et al.* evaluaron a los pacientes 5 días después de la ATR usando una sonda de ecografía, detectando TVP postoperatoria en el 81,3% y EP sintomática en el 1,7% de los casos⁽⁸¹⁵⁾. Senay *et al.*⁽⁸¹⁶⁾ evaluaron la incidencia de TEV sintomático después del alta en pacientes que se sometieron a artroplastia, mostrando que el tiempo medio desde la cirugía hasta el TEV sintomático fue de 20,4 días (rango: 5-84 días), mientras que el tiempo medio desde la cirugía hasta EP fue de 29,7 días (rango: 9-84 días). Warwick *et al.* sugirieron una mayor duración de la profilaxis basada en sus resultados⁽⁸¹⁷⁾. El promedio de tiempo hasta el TEV fue de 21,5 días para ATC y 9,7 días para ATR en ese estudio. Kang *et al.* evaluaron a pacientes de Asia oriental que se sometieron a ATC electiva e informaron que la TVP sintomática se desarrolló en un promedio de 21 días (rango: 10-47 días) después de la cirugía⁽⁸¹⁸⁾. En otro estudio observacional de 45.968 procedimientos consecutivos, Lapidus *et al.* reportaron TEV sintomático en cirugía ortopédica⁽⁸¹⁹⁾. La mediana de tiempo hasta la TVP fue de 16 días (rango: 0-42 días)

después de la cirugía, con un 85% diagnosticado después del alta hospitalaria, mientras que la mediana de tiempo hasta la EP fue de 23 días (rango: 0-42 días), con un 80% diagnosticado después del alta. Varios estudios también examinaron el curso temporal del TEV en procedimientos de columna. Cloney *et al.* estudiaron el tiempo hasta el TEV después de 6.869 cirugías de columna acumuladas en una sola institución. El estudio mostró que la tasa de TEV aumentó linealmente en las primeras 2 semanas después de un procedimiento de columna antes de llegar a una meseta⁽⁸⁰⁸⁾. Li *et al.* realizaron un análisis del tiempo hasta el evento de TEV en pacientes sometidos a cirugía de columna e identificaron un pico de incidencia en la primera semana postoperatoria⁽⁸¹¹⁾.

Más concretamente, McClendon *et al.* analizaron el tiempo hasta el TEV en pacientes después de una fusión espinal mayor o igual a 5 niveles⁽⁸⁰⁹⁾. Determinaron un tiempo medio hasta el evento de 15 días después de la operación. Además, el estudio de DeleGarza Ramos *et al.*, sobre la evolución temporal de las complicaciones postoperatorias después de la cirugía de deformidad de la columna en adultos, comunicó un tiempo medio hasta el TEV de 12 días⁽⁸¹⁰⁾. Con similares tiempos hasta el TEV informados, estos estudios demuestran que la mayoría de los eventos de TEV después de procedimientos de columna ocurren dentro de las primeras 2 semanas postoperatorias.

Si bien el tiempo para el diagnóstico de EP puede ser más temprano en comparación con el tiempo hasta el diagnóstico de TVP, estos estudios sugieren que la mayoría de los eventos de TEV después de procedimientos ortopédicos ocurren después del alta hospitalaria. Basados en la cronología de los eventos de TEV después de los procedimientos ortopédicos, tanto los médicos como los pacientes pueden concienciarse de los periodos críticos de alto riesgo para centrar los esfuerzos para mitigar la morbilidad y mortalidad relacionadas con el TEV. En función de la literatura actual, el periodo más crítico para el TEV varía de 3 a 27 días después de la cirugía ortopédica, pero el riesgo de TEV puede persistir por más tiempo de lo esperado. Resulta aún difícil establecer conclusiones, ya que la literatura no informa de resultados homogeneizados en términos de profilaxis, diagnóstico y métodos de tratamiento, así como de TEV sintomático y asintomático.

Leanne Ludwick, Ibrahim Tuncay

Referencias

801. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

802. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.

803. Shohat N, Ludwick L, Goel R, Ledesma J, Streicher S, Parvizi J. Thirty Days of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Adequate Following Total Knee Arthroplasty, Regardless of the Dose Used. J Arthroplasty. 2021 Sep;36(9):3300-4.

804. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. Acta Orthop Scand. 2000 Feb;71(1):47-50.

805. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Maltenfort MG, Arnold WV, Rothman RH. Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism with Warfarin Following Arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Jun;30(6):1050-3.

806. Björnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. J Bone Joint Surg Br. 2006 Mar;88(3):386-91.

807. Hu C, Liu C, Wang Y, Ding T, Sun K, Tian S. The Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism in Patients With Nonwarfarin Anticoagulants Following Elective Primary Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. 2020 Jun;35(6):1703-7.

808. Cloney MB, Hopkins B, Dhillon ES, Dahdaleh NS. The timing of venous thromboembolic events after spine surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients. J Neurosurg Spine. 2018 Jan;28(1):88-95.

809. McClendon J Jr, Smith TR, O'Shaughnessy BA, Sugrue PA, Thompson SE, Koski TR. Time to Event Analysis for the Development of Venous Thromboembolism After Spinal Fusion # 5 Levels. World Neurosurg. 2015 Sep;84(3):826-33.

810. De la Garza Ramos R, Goodwin CR, Passias PG, Neuman BJ, Keblish KM, Lafage V, et al. Timing of Complications Occurring Within 30 Days After Adult Spinal Deformity Surgery. Spine Deform. 2017 Mar;5(2):145-50.

811. Li L, Li Z, Huo Y, Yang D, Ding W, Yang S. Time-to-event analyses of lower-limb venous thromboembolism in aged patients undergoing lumbar spine surgery: a retrospective study of 1620 patients. Aging (Albany NY). 2019 Oct 15;11(19):8701-9.

812. Plante S, Belzile EL, Fréchette D, Lefebvre J. Analysis of contributing factors influencing thromboembolic events after total knee arthroplasty. Can J Surg. 2017 Feb;60(1):30-6.

813. Campbell ST, Bala A, Jiang SY, Gardner MJ, Bishop JA. Are factor Xa inhibitors effective thromboprophylaxis following hip fracture surgery?: A large national database study. Injury. 2017 Dec;48(12):2768-72.

814. Arcelus J, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, Álvarez JC; RIETE investigators. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008 Mar;99(3):546-51.

815. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2007 Oct;127(8):671-5.

816. Senay A, Trotter M, Delisle J, Banica A, Benoit B, Laflamme GY, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada. Vasc Health Risk Manag. 2018 May 8;14:81-9.

817. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turbilo FM. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. J Bone Joint Surg Br. 2007 Jun;89(6):799-807.

818. Kang BJ, Lee YK, Kim HJ, Ha YC, Koo KH. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism are uncommon in East Asian patients after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2011 Dec;469(12):3423-8.

819. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery - an observational study of 45 968 consecutive procedures. BMC Musculoskelet Disord. 2013 Jun 4;14:177.

Pregunta 33: ¿Debe un paciente con trombosis venosa profunda (TVP) activa de las extremidades inferiores someterse a un procedimiento ortopédico?

Respuesta/Recomendación: hay evidencia científica limitada para apoyar la seguridad de la cirugía ortopédica en un paciente con TVP activa o embolia pulmonar (EP). Por lo tanto, el manejo de estos pacientes debe ser individualizado en función de la historia del paciente, el procedimiento, la extensión de la TVP/EP, los parámetros fisiológicos y el riesgo de sangrado durante y después de la cirugía.

Grado de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,61%; en desacuerdo: 2,44%; abstención: 1,95% (consenso fuerte).

Justificación: el tromboembolismo venoso (TEV) agudo o activo en forma de TVP o EP puede estar presente en un paciente que debe someterse a procedimientos ortopédicos tanto electivos como de urgencia. Si bien no existe un límite formal, los estudios a menudo han utilizado 21 días desde el inicio de los síntomas para definir TEV agudo⁽⁸²⁰⁾. Cuando ocurre TEV antes de la intervención quirúrgica, la necesidad de anticoagulación u otra intervención para tratar el TEV y para evitar una mayor morbilidad asociada debe incorporarse en el manejo ortopédico perioperatorio. Si la intervención quirúrgica no es de urgencia o puede esperar, entonces debe retrasarse el mayor tiempo posible hasta que se resuelva la TVP/EP. Cuando un paciente programado para cirugía electiva desarrolla TEV antes de la cirugía, debido a una tasa de recurrencia de casi el 40% en las primeras 4 semanas, la cirugía debe retrasarse al menos un mes⁽⁸²¹⁾. Cuanto más tiempo se pueda retrasar la cirugía, menor será el riesgo de recurrencia de TEV⁽⁸²²⁻⁸²⁴⁾.

Pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos electivos, como la artroplastia de cadera o rodilla, ya tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso⁽⁸²⁵⁾. Las pautas de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) informan de que un historial de TEV aumenta significativamente el riesgo en pacientes sometidos a artroplastia electiva y varios estudios citan el riesgo adicional de factores tales como: edad mediana o avanzada, trauma, índice de masa corporal (IMC), colesterol, lipoproteína de alta densidad, apolipoproteína A, malignidad, ci-

rugía prolongada o uso de anticonceptivos, terapia hormonal y embarazo en mujeres⁽⁸²⁶⁻⁸²⁸⁾. El riesgo de TVP también está aumentado en pacientes sometidos a cirugía de columna. Zervos *et al.* informaron que los pacientes con antecedentes de TVP que se sometieron a cirugía espinal electiva tienen un mayor riesgo de desarrollar TVP sintomática después de la operación⁽⁸²⁹⁾.

Sin embargo, la intervención quirúrgica puede ser sensible al tiempo y/o de urgencia. Por ejemplo, los pacientes con fracturas de cadera tienen resultados óptimos y disminución de la morbilidad y la mortalidad cuando la intervención quirúrgica se realiza dentro de las primeras 24-48 horas⁽⁸³⁰⁻⁸³³⁾. Los pacientes con fractura de cadera tienen una incidencia de TVP que oscila entre el 9 y el 13% antes de la operación⁽⁸³⁴⁾. Por tanto, puede ser necesario tratar quirúrgicamente la fractura de cadera en el contexto de una TVP/EP activa/aguda. De forma similar, pacientes con fracturas abiertas e infecciones ortopédicas presentan escenarios clínicos donde la intervención quirúrgica no puede retrasarse. Interesantemente, las fracturas y las infecciones desencadenan una cascada inflamatoria que puede hacer que los pacientes sean propensos a desarrollar TVP^(835,836). El 60% de las TVP ocurren en el sistema venoso proximal y el 40% en el distal⁽⁸³⁷⁾. La TVP distal que ocurre en las venas del gastrocnemio o del sóleo tiene una baja probabilidad de propagarse proximalmente o convertirse en una EP^(838,839). La evidencia sobre si tratar una TVP distal varía⁽⁸⁴⁰⁾ y el uso de anticoagulantes para la TVP distal aislada en pacientes de bajo riesgo puede no ser superior a un placebo o a ningún tratamiento⁽⁸⁴¹⁻⁸⁴³⁾. De elegir no dar intervención activa, se sugiere la observación estrecha con ecografía a las 2 semanas⁽⁸⁴⁴⁾. La TVP proximal, sin embargo, tiene una mayor asociación con EP⁽⁸⁴⁵⁻⁸⁴⁷⁾. Además del mayor riesgo de desarrollar EP (6%-32%) como complicación aguda o síndrome postrombótico (25%-38%) y ulceración venosa (9,8%) como complicaciones crónicas⁽⁸⁴⁸⁻⁸⁵¹⁾, la progresión también puede estar asociada con una mayor morbilidad, con tasas de mortalidad de hasta el 40%⁽⁸⁵²⁻⁸⁵⁴⁾.

En pacientes con TEV agudo, se pueden utilizar varios agentes para lograr la anticoagulación terapéutica para prevenir el desarrollo de coágulos. La warfarina y los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen una utilidad limitada. La anticoagulación con warfarina requiere un puente con heparina perioperatoriamente, mientras que los ACOD tienen una reversión limitada de la anticoagulación. El tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede ser más útil para pacientes con

TEV aguda que requieren cirugía no electiva⁽⁸⁵⁵⁾. En los casos de TVP o EP aguda o activa, detener la HNF o el tratamiento con HBPM durante un periodo de tiempo para que un paciente se someta a la cirugía es factible y conlleva un bajo riesgo^(856,857). Para limitar efectos anticoagulantes indeseables intraoperatoriamente, debe suspenderse la HBPM durante 24 horas o reducirla en un 50% la noche anterior a la cirugía^(822,855), mientras que la HNF debe suspenderse 4 a 6 horas antes al procedimiento⁽⁸⁵⁸⁾. Todos los pacientes deben recibir profilaxis mecánica antes y durante la cirugía, lo que puede disminuir el riesgo de TEV hasta en un 60%^(823,859). Sin embargo, se debe evitar la compresión mecánica en una extremidad con TVP debido a al riesgo potencial de embolizar un coágulo⁽⁸⁶⁰⁾. Después de la operación, los pacientes tienen un mayor riesgo de sangrado y la anticoagulación a menudo se reinicia una vez que se asegura la hemostasia tras el procedimiento. Los datos relacionados con el momento óptimo de inicio de la profilaxis son limitados⁽⁸⁵⁵⁾.

Según los hallazgos del ensayo *PROSPECT*, un estudio prospectivo multicéntrico de 260 pacientes, el reinicio de enoxaparina 12-24 horas después de la operación resultó en sangrado en el 20% de los pacientes sometidos a cirugía mayor⁽⁸⁶¹⁾. Los pacientes pueden ser puenteados con HNF o HBPM a warfarina o ACOD, comenzando 24-72 horas después de cirugía mayor y 18-14 horas después de cirugía menor^(855,862-865). Se debe considerar el uso de un filtro de vena cava inferior (VCI) cuando un paciente tiene contraindicaciones para la anticoagulación o antecedentes de TEV recurrente en profilaxis⁽⁸²³⁾. Aunque controvertida, la utilización de filtros de VCI ha aumentado durante los años, especialmente con el advenimiento de la inserción percutánea^(866,867). Se ha demostrado que los filtros de VCI en pacientes de alto riesgo con una TVP aguda proximal previenen inicialmente la EP aguda⁽⁸⁶⁸⁾ y pueden capturar un trombo en hasta el 13% de los pacientes en el postoperatorio⁽⁸⁶⁹⁾. Aunque raras, las complicaciones asociadas con los filtros de VCI aumentan después de 30 días e incluyen la migración de filtros, fractura, perforación de la vena cava y oclusión de la vena cava⁽⁸⁷⁰⁻⁸⁷²⁾.

Si se requiere una intervención inmediata en un paciente inestable con compromiso cardíaco identificado por ecocardiograma, los beneficios asociados con opciones más invasivas como la trombólisis o la embolectomía puede superar los riesgos para un paciente quirúrgico^(847,873-875). La trombólisis sistémica puede aumentar significativamente el riesgo de sangrado; sin embargo, la trombólisis puede prevenir una mayor descompensación hemodinámica del TEV⁽⁸⁷⁶⁻⁸⁷⁸⁾. Si bien no hay estudios

específicos sobre la realización de trombólisis en pacientes ortopédicos, algunos estudios⁽⁸⁷⁹⁻⁸⁸¹⁾ muestran la seguridad de la trombólisis en pacientes posquirúrgicos con un informe que sugiere el uso de un torniquete en el muslo para prevenir la hemorragia en el sitio quirúrgico hasta que el agente trombolítico ya no este activo⁽⁸⁸²⁾. Otra opción en pacientes con EP es la trombólisis dirigida por catéter, que ha demostrado eficacia para mejorar la tensión del ventrículo derecho y la presión arterial pulmonar sin riesgo de sangrado mayor⁽⁸⁸³⁻⁸⁸⁵⁾. Si bien existe evidencia limitada para apoyar recomendaciones generales definitivas, en pacientes con TVP o EP no se recomienda someterse a una cirugía electiva debido al alto riesgo quirúrgico asociado con una mayor mortalidad. Sin embargo, su manejo previo a un procedimiento ortopédico de urgencia varía según los factores individuales del paciente con las implicaciones perioperatorias de cada escenario clínico.

Michael Meghpara, James J. Purtill,
Paul Tornetta III, Félix Vilchez

Referencias

820. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 10;11:CD002783.
821. Coon WW, Willis PW 3rd. Recurrence of venous thromboembolism. *Surgery*. 1973 Jun;73(6):823-7.
822. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, Turpie AG. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 6;146(3):184-7.
823. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133(6)(Suppl):3815-4535.
824. Liem TK, Huynh TM, Moseley SE, Minjarez RC, Landry GJ, Mitchell EL, et al. Symptomatic perioperative venous thromboembolism is a frequent complication in patients with a history of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):651-7.
825. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
826. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Mar;28(2):126-33.
827. Obalum DC, Giwa SO, Adekoya-Cole TO, Ogo CN, Enweluzo GO. Deep vein thrombosis: risk factors and prevention in surgical patients. *West Afr J Med*. 2009 Mar;28(2):77-82.
828. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):449-54.
829. Zervos TM, Bazydlo M, Tundo K, Macki M, Rock J. Risk Factors Associated with Symptomatic Deep Vein Thrombosis Following Elective Spine Surgery: A Case-Control Study. *World Neurosurg*. 2020 Dec;144:e460-5.
830. Bretherton CP, Parker MJ. Early surgery for patients with a fracture of the hip decreases 30-day mortality. *Bone Joint J*. 2015 Jan;97-B(1):104-8.
831. Mariconda M, Costa GG, Cersasi S, Recano P, Aitanti E, Gambacorta M, Misasi M. The determinants of mortality and morbidity during the year following fracture of the hip: a prospective study. *Bone Joint J*. 2015 Mar;97-B(3):383-90.
832. Elliott J, Beringer T, Kee F, Marsh D, Willis C, Stevenson M. Predicting survival after treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol*. 2003 Aug;56(8):788-95.
833. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Oct;77(10):1551-6.
834. Roberts TS, Nelson CL, Barnes CL, Ferris EJ, Holder JC, Boone DW. The preoperative prevalence and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures treated with dextran prophylaxis. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Jun;(255):198-203.
835. Liu D, Zhu Y, Chen W, Li J, Zhao K, Zhang J, Meng H, Zhang Y. Relationship between the inflammation/immune indexes and deep venous thrombosis (DVT) incidence rate following tibial plateau fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020 Jul 2;15(1):241.
836. Beristain-Covarrubias N, Pérez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019 Nov 5;10:2569.
837. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. OPTIMEV-SFMV Investigators. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost*. 2009 Sep;102(3):493-500.
838. Brateanu A, Patel K, Chagin K, Tunsupon P, Yampikulsakul P, Shah GV, et al. Probability of developing proximal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115(3):608-14.
839. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Orbrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003 Mar;37(3):523-7.
840. Kirkleiss G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 9;CD013422.
841. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest*. 2014 Dec;146(6):1468-77.
842. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e56-62.
843. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg*. 2010 Nov;52(5):1246-50.
844. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e419S-96S.
845. Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*. 1999 Dec;30(6):1113-5.
846. Sover ER, Brammer HM, Rowedder AM. Thrombosis of the proximal greater saphenous vein: ultrasonographic diagnosis and clinical significance. *J Ultrasound Med*. 1997 Feb;16(2):13-6.
847. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.

848. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 3;11:CD001484.
849. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):413-8.
850. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012 Nov 15;86(10):913-9.
851. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ*. 2018 Feb 22; 360:k351.
852. LaMori JC, Shoheiber O, Mody SH, Bookhart BK. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. *Clin Ther*. 2015 Jan 1;37(1):62-70.
853. Saleh J, El-Othmani MM, Saleh KJ. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. *Orthop Clin North Am*. 2017 Apr; 48(2):127-35.
854. Van der Meer RW, Pattynama PMT, van Strijen MUL, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJC, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):798-803.
855. Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: a clinician-oriented and practical approach. *Hosp Pract (1995)*. 2011 Oct;39(4):41-54.
856. McBane RD, Wysokinski WE, Daniels PR, Litin SC, Slusser J, Hodge DO, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Mar;30(3):442-8.
857. Kim HC, Park JH, Song JM, Hwang JJ, Hong SB, Oh YM, et al. Safety of early orthopedic surgery in patients with intermediate/low- or low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):232-9.
858. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1506-11.
859. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005 Dec;94(6):1181-5.
860. Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):880-2.
861. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost*. 2007 Nov;5(11):2211-8.
862. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
863. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Dec;13(12):2187-91.
864. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
865. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
866. Deguchi J, Nagayoshi M, Miyahara T, Nishikage S, Kimura H, Shigematsu K, Miyata T. Do inferior vena cava filters reduce the risk of acute pulmonary embolism in preoperative patients with venous thromboembolism? *Surg Today*. 2010 Jun;40(6):533-7.
867. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, Waltman AC, Geller SC, Fan CM. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):54-66.
868. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):409-15.
869. Kim H, Han Y, Ko GY, Jeong MJ, Choi K, Cho YP, Kwon TW. Clinical Outcomes of a Preoperative Inferior Vena Cava Filter in Acute Venous Thromboembolism Patients Undergoing Abdominal-Pelvic Cancer or Orthopedic Surgery. *Vasc Specialist Int*. 2018 Dec;34(4):103-8.
870. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Nov; 22(11):1522-30.e3.
871. Al-Hakim R, Kee ST, Olinger K, Lee EW, Moriarty JM, McWilliams JP. Inferior vena cava filter retrieval: effectiveness and complications of routine and advanced techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Jun;25(6):933-9;quiz:940.
872. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, Taylor B, Solomon S, Schryver T, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 8;170(20):1827-31.
873. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
874. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):744-9.
875. Samoukovic G, Malas T, de Varennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Sep;11(3):265-70.
876. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
877. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014 Apr; 12(4):459-68.
878. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):507-11.
879. Zhang K, Zeng X, Zhu C, Xu L, Fu X, Jiang H, et al. Successful thrombolysis in postoperative patients with acute massive pulmonary embolism. *Heart Lung Circ*. 2013 Feb;22(2):100-3.
880. Mardinger C, Boiteau PJE, Kortbeek JB. Thrombolysis of Post-operative Acute Pulmonary Embolism with a Thrombus in Transit. *Case Rep Med*. 2020 May 19; 2020:7561986.
881. Chalela JA, Katzan J, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JL, et al. Safety of intra-arterial thrombolysis in the post-operative period. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1365-9.
882. Wright HJM, Campbell R, Ellis S, Batley M. Thrombolysis for postoperative pulmonary embolism: limiting the risk of haemorrhage. *Thorax*. 2011 May;66(5):452.
883. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015 Sep;148(3):667-73.

884. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, Willenberg T, Bauermann F, Diehm N, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):597-604.
885. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479-86.

Pregunta 34: ¿Cuánto tiempo después de un diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) puede un paciente someterse a un procedimiento ortopédico electivo?

Respuesta/Recomendación: a falta de una evidencia definitiva, la opinión de este grupo de trabajo es que la cirugía ortopédica electiva debe retrasarse 6 meses en pacientes con una TVP recientemente diagnosticada y/o EP.

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 88,61%; en desacuerdo: 7,43%; abstención: 3,96% (consenso fuerte).

Justificación: pacientes con diagnóstico activo o reciente de TVP o EP pueden tener un mayor riesgo de desarrollar otro episodio de tromboembolismo venoso (TEV). El objetivo de esta revisión sistemática fue determinar cuándo sería seguro someter a dicho paciente a un procedimiento ortopédico electivo. Hay escasez de literatura relacionada con este tema. Existen pocos estudios que apoyen el retraso de la cirugía electiva no ortopédica durante 3 meses mientras se está en anticoagulación para tratamiento de la TVP⁽⁸⁸⁶⁾. Un intervalo de tiempo más largo entre una TVP y la cirugía posterior puede disminuir el riesgo de recurrencia, pero no se ha informado un marco de tiempo específico en la literatura ortopédica⁽⁸⁸⁷⁾. Si se debe realizar una cirugía, la terapia puente puede ser considerada y, en aquellos que han recibido menos de un mes de anticoagulación, puede recomendarse la colocación de un filtro de vena cava inferior^(886,888). Para procedimientos menores con pérdida mínima anticipada de sangre, un estudio sugiere que los pacientes pueden continuar con la anticoagulación durante el periodo perioperatorio⁽⁸⁸⁹⁾. Otro estudio concluyó que la mayoría de los pacientes que toman warfarina a largo plazo pueden suspender el uso 5 días antes de una cirugía electiva y la mayoría no requiere puente de heparina en el periodo perioperatorio⁽⁸⁹⁰⁾. El periprocedimiento óptimo del manejo de los pacientes que toman anticoagulantes orales directos es determinado en cada caso individual^(891,892). Hasta donde sabemos, no existe literatura que proporcione una respuesta definitiva a la pregunta planteada. Sin embargo, dado el hecho de que los pacientes con un diagnóstico

reciente de TEV pueden estar en tratamiento anticoagulante y también tienen un mayor riesgo de TEV subsiguiente, la opinión de este grupo de trabajo es que el procedimiento electivo ortopédico debe retrasarse por un mínimo de 3 meses y preferentemente durante 6 meses. Este periodo de espera permite que el paciente sea tratado por el diagnóstico de TEV y también puede brindar la oportunidad de determinar la causa del TEV. En pacientes en quienes el procedimiento quirúrgico es emergente o urgente, el periodo de espera podría acortarse.

*Kristen Combs, Augustus C. Demanes,
Eleni Moka, Mary K. Mulcahey, Ronald Navarro*

Referencias

886. Pulm CCM. Managing anticoagulation for surgery and invasive procedures (Review). June 7, 2013. Available at: <https://pulmccm.org/review-articles/managing-anticoagulation-for-surgery-and-invasive-procedures-review-nejm/>.
887. Liem TK, Huynh TM, Moseley SE, Minjarez RC, Landry GJ, Mitchell EL, et al. Symptomatic perioperative venous thromboembolism is a frequent complication in patients with a history of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):651-7.
888. Kim H, Han Y, Ko GY, Jeong MJ, Choi K, Cho YP, Kwon TW. Clinical Outcomes of a Preoperative Inferior Vena Cava Filter in Acute Venous Thromboembolism Patients Undergoing Abdominal-Pelvic Cancer or Orthopedic Surgery. *Vasc Specialist Int*. 2018 Dec;34(4):103-8.
889. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.
890. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. *Cleve Clin J Med*. 2003 Nov;70(11):973-84.
891. O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Cardiol Clin*. 2008 May;26(2):299-309.viii.
892. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):875-85.

Pregunta 35: ¿Existen consecuencias adversas por no tratar una trombosis venosa profunda (TVP) aguda de las extremidades inferiores en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: los datos disponibles sugieren que los pacientes con TVP en las extremidades inferiores proximales (por encima de la rodilla) pueden tener un mayor riesgo de embolia pulmonar (EP). A partir de la evidencia limitada, parece que en la mayoría de los pacientes con TVP distal pueden no ser tratados sin consecuencias adversas.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 82,94%; en desacuerdo: 14,69%; abstención: 2,37% (consenso fuerte).

Justificación: la TVP es una complicación postoperatoria común entre los pacientes que

se someten a procedimientos ortopédicos⁽⁸⁹³⁾. En comparación con otras especialidades quirúrgicas, los procedimientos ortopédicos están asociados con un riesgo desproporcionadamente alto de TVP⁽⁸⁹⁴⁾. Aunque la incidencia de TVP varía entre los procedimientos ortopédicos, las tasas más altas de mortalidad se observan en pacientes con fracturas en comparación con procedimientos electivos, miembro inferior proximal en comparación con distal y en el postoperatorio inmovilizado y sin soporte de peso en comparación con movilizados y carga de peso precoz⁽⁸⁹⁵⁾. Incluso con tromboprolifaxis, la tasa de tromboembolismo (TEV) venoso sintomático puede ser tan alta como un 12% después de la fijación interna de las fracturas pélvicas, un 3,8% después de fractura de la tibia proximal y un 3,7% tras artroplastia total de rodilla (ATR)⁽⁸⁹⁵⁾. Complicaciones comunes de la TVP sintomática incluyen riesgo de EP, síndrome posttrombótico e insuficiencia venosa, así como recurrencia de TVP y EP⁽⁸⁹⁶⁻⁸⁹⁸⁾. Aunque la TVP proximal a la vena poplítea se ha pensado, en comparación con que la TVP distal, que presenta un mayor riesgo de EP, estudios más antiguos de la década de 1980 han mostrado el mismo riesgo entre los dos^(899,900). A pesar de estos hallazgos posquirúrgicos, las pruebas de detección venográficas y ecográficas para TVP no son recomendadas por las guías de la American Academy of Orthopaedic Surgeons, ya que no se ha asociado con menores tasas de complicación o readmisión⁽⁹⁰¹⁾. Para los pacientes con TVP por encima de la rodilla confirmada, generalmente se recomienda la terapia con anticoagulantes⁽⁹⁰²⁾.

Aunque la tromboprolifaxis perioperatoria se ha incorporado ampliamente en la rutina clínica ortopédica, el curso clínico de la TVP no tratada está escasamente documentada, especialmente en las poblaciones occidentales. Además, los resultados son contradictorios cuando se comparan con estudios de poblaciones asiáticas. En un ensayo de control aleatorizado (ECA) realizado por McKenna *et al.* desde 1980, 46 pacientes sometidos a ATR fueron aleatorizados para recibir ácido acetilsalicílico (AAS) *versus* placebo para TEV⁽⁹⁰³⁾. De los 12 pacientes en el grupo de placebo que no recibió ninguna profilaxis, 9 desarrollaron TVP que se mostró en la exploración con fibrinógeno⁽⁹⁰³⁾ y se confirma con flebografía. De los 4 pacientes que tenían TVP en la pantorrilla 3 tenían una EP, 1 de los 2 con una TVP poplítea tenía una EP y ninguno de los 3 pacientes con TVP femoral desarrolló una EP.

En 3 estudios prospectivos de Grady-Benson & Oishi *et al.*, de la década de 1990, pacientes sometidos a ATR o artroplastia total de cadera (ATC) fueron examinados con ecografía dúplex para detectar

TVP distal⁽⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶⁾. Si bien todos los pacientes con TVP proximal fueron tratados con anticoagulantes, la TVP distal se dejó sin tratamiento. No se indicó si la TVP era asintomática o no. Las TVP que no se diagnosticaron en el procedimiento de cribado pero presentaron posteriormente sintomatología fueron tratadas en los 3 estudios. Los resultados de los 3 estudios fueron contradictorios. En un estudio, ningún paciente con TVP distal presentó una TVP proximal o EP⁽⁹⁰⁴⁾. En los otros 2 estudios, en el 20% de los pacientes con TVP distal no tratados estas se propagaron para convertirse en TVP proximal^(905,906).

En contraste, un estudio prospectivo de Solis *et al.* de 2002 examinó a 201 pacientes de Australia sometidos a cirugía de pie y/o de tobillo con ecografía dúplex de la pantorrilla en la primera visita postoperatoria⁽⁹⁰⁷⁾. Los pacientes que no fueron tratados con anticoagulantes en el perioperatorio y los pacientes con TEV previa o tratamiento anticoagulante en curso debido a otras condiciones médicas fueron excluidos. En total, 7 pacientes asintomáticos dieron positivo para TVP y no se trataron. Aunque no se indicó la duración del seguimiento posterior de los pacientes con TVP, ninguno tenía evidencia de progresión en la ecografía o síntomas compatibles con trombosis o EP.

Varios estudios sobre poblaciones asiáticas han documentado TVP distal no tratada sin eventos adversos graves^(908,909). En un estudio de Tsuda *et al.* de 2010 en una población surcoreana de 185 pacientes sometidos a ATC, estos fueron examinados antes y después de la operación⁽⁹¹⁰⁾. En 9 pacientes (5%) se identificó TVP distal asintomática, todas resueltas a los 6 meses de seguimiento a pesar de no estar en tratamiento anticoagulante. Un estudio posterior realizado por el mismo grupo siguió a 742 pacientes de Corea del Sur sometidos a ATC electiva y registró 237 TVP asintomáticas postoperatorias, de las cuales 231 se ubicaron en venas de la pantorrilla, 5 en venas poplíteas y 1 extendiéndose desde la pantorrilla hasta la vena femoral, todas sin tratar⁽⁹¹¹⁾. De los 5 pacientes con TVP de la vena poplítea, 1 desarrolló una EP sintomática no fatal, 2 de los otros 4 se resolvieron a los 6 meses de seguimiento. De las 231 TVP distales, el 93% se resolvió a los 2 años y ningún paciente desarrolló EP sintomática o fatal o fue readmitido por TEV. Kim *et al.*⁽⁹¹²⁾ informaron sobre 200 pacientes coreanos operados con ATC unilateral o ATC bilateral en una etapa y fueron examinados con venografías postoperatorias el día 6 o 7, y perfusiones pulmonares al día 7 u 8. Se identificaron 72 pacientes con TVP, de los cuales 42 (58%) tenían TVP en una región proximal a la vena poplítea. Ningún paciente fue tratado con anticoagulantes y ninguno desarrolló

EP o tuvo otros efectos adversos. Todas las TVP se resolvieron por completo en las venografías de seguimiento después de 6 meses.

Hay escasa literatura reciente disponible que documente TVP no tratadas en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos. Los resultados difieren entre las poblaciones de estudio, donde los resultados de las poblaciones occidentales muestran mayores (aunque inconsistentes) tasas de progresión de la TVP en comparación con los estudios de Asia. Aunque existen datos para mejorar el riesgo de TEV del paciente, la evaluación basada en factores como la edad, el índice de masa corporal, malignidad, deficiencia genética de la coagulación y TEV anterior, la estratificación exacta del riesgo individual para las consecuencias adversas y la propagación de la TVP establecida es difícil. A veces se recomienda la ecografía dúplex repetida o el tratamiento para la TVP distal, mientras que para la TVP proximal se suele recomendar la terapia antitrombótica. El riesgo de consecuencias adversas para las personas con TVP que quedan sin tratamiento después de procedimientos ortopédicos es muy variable y en su mayoría no concluyentes de los estudios actuales.

Paul W. Ackermann, Mathias Granqvist, Gregg R. Klein

Referencias

893. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery—a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost*. 1992 Apr 2;67(4):417-23.
894. Calton M, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Deep vein thrombosis in orthopedic surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Oct;15(5):512-6.
895. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery - an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jun 4;14:177.
896. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
897. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):22-30.
898. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(4)(Suppl):S495-501.
899. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981 Apr;94(4 pt 1):439-44.
900. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):925-9.
901. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
902. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.

903. McKenna R, Galante J, Bachmann F, Wallace DL, Kaushal PS, Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J*. 1980 Feb 23;280(6213):514-7.
904. Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, Colwell CW Jr, Otis SM, Walker RH. Routine postoperative duplex ultrasonography screening and monitoring for the detection of deep vein thrombosis. A survey of 110 total hip arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Oct;(307):130-41.
905. Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, Colwell CW Jr, Otis SM, Walker RH. Postoperative surveillance for deep venous thrombosis with duplex ultrasonography after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Nov;76(11):1649-57.
906. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Nov;76(11):1658-63.
907. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2002 May;23(5):411-4.
908. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Feb;93(2):251-6.
909. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Lo CF. Outcome of calf deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Aug;85(6):841-4.
910. Tsuda K, Kawasaki T, Nakamura N, Yoshikawa H, Sugano N. Natural course of asymptomatic deep venous thrombosis in hip surgery without pharmacologic thromboprophylaxis in an Asian population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Sep;468(9):2430-6.
911. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty*. 2020 Feb;35(2):563-8.
912. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Jul;85(5):661-5.

Pregunta 36: ¿Se debería realizar un cribado de detección de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes asintomáticos sometidos a cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: no se recomienda la detección con ecografía de TEV para pacientes asintomáticos antes o después de una cirugía ortopédica mayor.

Fuerza de la recomendación: moderada para la detección postoperatoria y limitada para la detección preoperatoria.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,67%; en desacuerdo: 1,40%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: los estudios venográficos muestran que la incidencia de TEV después de la cirugía ortopédica fue superior al 40% en ausencia de trombopprofilaxis⁽⁹¹³⁻⁹¹⁷⁾. El uso de estrategias antitrombóticas (tanto mecánicas como farmacológicas) ha reducido significativamente las tasas de TEV. En este contexto, la decisión clínica del tratamiento del TEV asintomático sigue siendo controvertida y el rendimiento diagnóstico de la detección sistemática toda-

vía se debate. Tras la revisión de la literatura, 2 ensayos controlados aleatorizados (ECA) proporcionaron información sobre el valor clínico de la detección sistemática después de la operación. El ECA de Robinson *et al.* aleatorizó a 1.024 pacientes sometidos a artroplastia de rodilla y/o cadera hasta después del alta con ecografía venosa sistemática (518 pacientes) o simulación de ecografía (506 pacientes). El brazo de la detección sistemática encontró 13 trombosis venosas profundas (TVP) asintomáticas (2,5%) y 4 eventos de TVP con exámenes de detección negativos. Además, 1 paciente tratado con warfarina por 1 TVP asintomática tuvo un evento hemorrágico mayor. En el brazo falso hubo 3 eventos de TVP y 2 de embolia pulmonar (EP), en total 5 pacientes sintomáticos⁽⁹¹⁸⁾. El riesgo de síntomas de TEV no se redujo con la detección sistemática –riesgo relativo (RR): 0,78; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,21-2,89; $p = 0,71$ – ni el riesgo de eventos sintomáticos (RR: 0,98; IC 95%: 0,28-3,35; $p = 0,97$).

El ECA de Schmidt *et al.* inscribió a 346 pacientes que se sometieron a un reemplazo de cadera o rodilla y recibieron tratamiento profiláctico (nadroparina) durante 10 días⁽⁹¹⁹⁾. Los pacientes fueron aleatorizados para la detección sistemática ecográfica de TVP (con tratamiento con heparina de bajo peso molecular –HBPM–) en pacientes con TVP asintomática o profilaxis prolongada con nadroparina durante 35 días⁽⁹¹⁹⁾. La incidencia de TEV sintomático después de la detección de TVP asintomática (6 de 110 pacientes sin TVP en el cribado) fue similar a la trombotprofilaxis extendida (7 de 172 pacientes) (RR: 1,34; IC 95%: 0,46-3,88). El mayor riesgo de sangrado no fue estadísticamente diferente entre estrategias (RR: 4,94; IC 95%: 0,23-102; $p = 0,30^*$) ni riesgo global de sangrado (RR: 0,99; IC 95%: 0,25-3,88; $p = 0,99$).

En cuanto al riesgo de sesgo, los tamaños de las muestras de ambos estudios son más pequeños que los requeridos para evaluar la tasa de TEV sintomático encontrados en los estudios que nos llevaron a considerar estos estudios para tener una calidad moderada^{8(920,921)}. Por lo tanto, la mejor evidencia disponible no mostró mejoras en los resultados clínicos con la detección sistemática de TVP después de cirugía ortopédica mayor. Además, Tsuda *et al.* siguieron pacientes después de una artroplastia total de cadera electiva y encontraron que la TVP distal asintomática que se desarrolla después de la operación puede tratarse sin anticoagulación. Todas las TVP permanecieron benignas y el 93% de ellas se resolvieron finalmente⁽⁹²²⁾. Del mismo modo, Wang *et al.* encontraron que después de la artroplastia total de rodilla (ATR), la TVP en la pantorrilla desapareció espontáneamente con el tiempo⁽⁹²³⁾. En pacientes sometidos a cirugía electiva de hombro, el TEV asin-

tomático ocurrió en el 5,7% de los pacientes, pero todos permanecieron asintomáticos⁽⁹²⁴⁾. En cuanto al cribado preoperatorio del TEV, no hay ningún ECA. Sin embargo, Watanabe *et al.* evaluaron prospectivamente a 71 pacientes que se sometieron a cirugía, realizando una tomografía computarizada (TC) de los vasos pulmonares y de las extremidades inferiores preoperatoria antes de una ATR⁽⁹²⁵⁾. Alrededor del 9% tenía un TEV asintomático preoperatorio –1 paciente tenía EP (1%) y 7 tenían TVP (8%)–, sin ningún síntoma clínico. En los 64 pacientes restantes se realizó la cirugía. Estos pacientes fueron evaluados por TEV postoperatorio y el 51% tenían evidencia de trombosis en la TC (8 pacientes TVP más EP, 2 pacientes con EP y 22 con TVP)⁽⁹²⁵⁾.

Estudios observacionales con cribado ecográfico mostraron tasas más bajas de TEV preoperatorio (aproximadamente el 3%)^(926,927) y un estudio de series de tiempo interrumpido mostró que el periodo de cribado ecográfico sistemático del TEV no fue significativamente diferente del periodo no sistemático en cuanto a las complicaciones tromboembólicas postoperatorias⁽⁹²⁷⁾.

En general, la frecuencia de TEV postoperatorio es mucho mayor que de TEV preoperatorio y algunas de las TVP “postoperatorias” informadas en los estudios de detección sistemáticos pueden representar TEV preoperatorio no detectado. Los datos actuales no informan con firmeza si la anticoagulación terapéutica y/o el aplazamiento de la cirugía pueden evitar eventos de TEV clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación para el cribado sistemático preoperatorio de TEV.

* Cero eventos de sangrado mayor en el brazo de la profilaxis extendida. RR, IC 95% y valor de p calculados utilizando la corrección de 0,5 para el brazo de eventos cero.

§ Por ejemplo, el ensayo de Schmidt *et al.* mostró la mayor diferencial de RR entre los brazos y la mayor tasa de TEV sintomático (5,5%). Usando estos datos, que son conservadores para la estimación del tamaño de la muestra y una potencia del 80%, el tamaño muestral adecuado sería de 5.946 pacientes⁽⁹¹⁹⁾.

Daniel Caldeira, Aymard de Ladoucette, Taylor D'Amore

Referencias

913. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-4.e1.
914. Zeng Y, Si H, Wu Y, Yang J, Zhou Z, Kang P, et al. The incidence of symptomatic in-hospital VTEs in Asian patients undergoing joint arthroplasty was low: a prospective, multicenter, 17,660-pa-

tient-enrolled cohort study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019 Apr;27(4):1075-82.

915. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2020 Jan;35(1):259-64.
916. Warren JA, Sundaram K, Kamath AF, Molloy RM, Krebs VE, Mont MA, Piuze NS. Venous Thromboembolism Rates Did Not Decrease in Lower Extremity Revision Total Joint Arthroplasty From 2008 to 2016. *J Arthroplasty.* 2019 Nov;34(11): 2774-9.
917. Lee DK, Kim HJ, Lee DH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Venous Thromboembolism following TKA in Rheumatoid Arthritis versus Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Dec 2;11(12):e0166844.
918. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997 Sep 15;127(6):439-45.
919. Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2003 Nov;90(5):949-54.
920. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol.* 2008 Aug;61(8):763-9.
921. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOs Clinical Practice Guide-line Methodology. Available at: <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/methodology/cpg-methodology.pdf>.
922. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2020 Feb;35(2):563-8.
923. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Lo CF. Outcome of calf deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Aug;85(6):841-4.
924. Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 May;23(5):605-12.
925. Watanabe H, Sekiya H, Kariya Y, Hoshino Y, Sugimoto H, Haya-saka S. The incidence of venous thromboembolism before and after total knee arthroplasty using 16-row multidetector computed tomography. *J Arthroplasty.* 2011 Dec;26(8):1488-93.
926. Barnes RW, Nix ML, Barnes CL, Lavender RC, Golden WE, Harmon BH, et al. Perioperative asymptomatic venous thrombosis: role of duplex scanning versus venography. *J Vasc Surg.* 1989 Feb;9(2):251-60.
927. Meftah M, White PB, Siddiqi A, Perake VS, Kirschenbaum IH. Routine Preoperative Venous Doppler Screening Is Not Effective in Preventing Thromboembolic Events After Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics.* 2018 Mar 1;41(2):e202-6.

Pregunta 37: ¿Existen hallazgos clínicos específicos que sean indicativos de trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores?

Respuesta/Recomendación: el diagnóstico clínico de la TVP de las extremidades inferiores es inespecífico y los hallazgos clínicos individuales tienen un valor limitado en el diagnóstico de la TVP.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,73%; en desacuerdo: 2,34%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: los pacientes con TVP de las extremidades inferiores pueden mostrar tumefacción, calambres, molestias por estiramiento, calor, cordón palpable y colaterales venosas prominentes^(928,929). Un metaanálisis estimó el cociente de probabilidad (*likelihood ratio* –LR–) de las características clínicas individuales de la TVP⁽⁹³⁰⁾ de las extremidades inferiores. Según los resultados de este estudio, el LR –intervalo de confianza (IC) del 95%– para cada signo individual fue el que se expone a continuación. Dolor en la pantorrilla: 1,08 (0,96-1,20); tumefacción en la pantorrilla: 1,45 (1,25-1,69); diferencia en el diámetro de la pantorrilla: 1,80 (1,48-2,19); signo de Homan: 1,40 (1,18-1,66); calor: 1,29 (1,07-1,54); sensibilidad: 1,27 (1,11-1,45); eritema: 1,30 (1,02-1,67); edema: 1,35 (1,05-1,74)⁽⁹³⁰⁾. El metaanálisis llegó a la conclusión de que las características clínicas individuales tenían un valor limitado en el diagnóstico de TVP⁽⁹³⁰⁾.

Sin embargo, los sistemas estructurados de puntuación clínica pueden permitir la estratificación de los pacientes en grupos según su probabilidad pretest de TVP. El sistema más utilizado y estudiado es la puntuación de Wells⁽⁹³¹⁻⁹³⁴⁾, que fue desarrollada y validada en pacientes ambulatorios. La puntuación clásica de Wells es una puntuación de 9 puntos, lo que da un punto para cada presentación clínica (cáncer activo/parálisis, paresia o inmovilización reciente de las extremidades inferiores/recientemente postrado en cama > 3 días y/o cirugía mayor dentro de las 4 semanas/sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema profundo/tumefacción de muslo y pantorrilla/tumefacción de la pantorrilla > 3 cm en comparación con el lado asintomático/edema con fovea/venas superficiales colaterales/historia de TVP) y 2 puntos negativos si una alternativa al diagnóstico es posible. La puntuación de Wells permite que los pacientes sean clasificados en alto (≥ 3 puntos), moderado (1-2 puntos) y bajo riesgo (< 1 puntos), con una prevalencia de TVP del 75, el 17 y el 3%, respectivamente⁽⁹³³⁾. También se validó una categorización dicotómica (solo alto y bajo riesgo). Un metaanálisis aclaró que una puntuación de Wells alta estaba asociada con una probabilidad marcadamente mayor de TVP (LR: 5,2), mientras que una puntuación de Wells baja se asoció con una marcada probabilidad reducida de TVP (LR: 0,25)⁽⁹³⁰⁾. Una revisión sistemática informó que la puntuación de Wells tenía un LR mediano positivo para pacientes con alta probabilidad pretest, siendo 6,62 (rango: 1,9-17,6)⁽⁹³⁵⁾. Para la categoría con probabilidad moderada previa a la prueba, el LR positivo medio fue 1 (rango: 0-1,4)⁽⁹³⁵⁾. El LR positivo para aquellos con baja probabilidad pretest estuvo

consistentemente por debajo de 1⁽⁹³⁵⁾. Estos hallazgos sugieren que los pacientes clasificados como de alta probabilidad pretest de TVP tienen una alta probabilidad de la enfermedad, los que están en la categoría de prueba previa moderada no tienen un aumento en la probabilidad de la enfermedad y aquellos con baja probabilidad previa a la prueba tienen una baja probabilidad de padecer la enfermedad⁽⁹³⁵⁾.

Kazuki Yamada, Toshifumi Ozaki, Yutaka Inaba

Referencias

928. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest*. 2007 Aug;132(2):554-61.
929. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA*. 2020 Nov 3;324(17):1765-76.
930. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):129-39.
931. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017 Sep;32(8):516-31.
932. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1326-30.
933. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
934. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
935. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med*. 2004 Nov 1;117(9):676-84.

Pregunta 38: ¿Existen biomarcadores serológicos para el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP)?

Respuesta/Recomendación: hay marcadores que pueden utilizarse para detectar la presencia de TVP/EP. El biomarcador serológico más utilizado es el dímero D. Sin embargo, hay algunos otros marcadores que también están disponibles como: PAI-1, FS, PDF, TAT y FP 1+2.

Fuerza de la recomendación: grado B. Evidencia justa (estudios de nivel II o III con hallazgos consistentes) para usar marcadores serológicos.

Voto de los delegados: de acuerdo: 88,26%; en desacuerdo: 8,45%; abstención: 3,29% (consenso fuerte).

Justificación: la TVP y la EP juntas se denominan tromboembolismo venoso (TEV); son uno de los principales contribuyentes a la carga de enfermedad, con alta morbilidad y mortalidad⁽⁹³⁶⁾. El TEV está

asociado con complicaciones graves a corto y largo plazo, incluyendo recurrencia, síndrome postrombótico, hipertensión tromboembólica pulmonar crónica y muerte⁽⁹³⁷⁾. Como se estima que el 20% de los pacientes con EP morirán en o antes del primer día después del diagnóstico, el diagnóstico oportuno es fundamental⁽⁹³⁸⁾. Las características clínicas que son sugestivas de TVP (síntomas, signos, factores de riesgo clínicos) no pueden usarse individualmente para confirmar o excluir el diagnóstico de TEV. Sin embargo, cuando se incorpora en el trabajo de diagnóstico y la probabilidad individualizada previa a la prueba de TVP puede ayudar a las estrategias de toma de decisiones. El diagnóstico de la TVP requiere un análisis y enfoque multifacético, basado en las características clínicas, una puntuación de probabilidad previa a la prueba (como la escala de Wells o de Ginebra modificada), pruebas de laboratorio y resultados de las pruebas de estudios por imágenes (como compresión ecografía para TVP y tomografía computarizada (TC) o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para EP⁽⁹³⁹⁾). Nuestra revisión sistemática tuvo como objetivo encontrar marcadores serológicos distintos del dímero D en el diagnóstico de TVP/TEV en pacientes ortopédicos.

El dímero D es el marcador serológico más utilizado para diagnosticar TEV, es un producto separado del retículo del coágulo de fibrina, pero tiene baja especificidad para TEV, ya que muchas otras afecciones como el cáncer, la inflamación y el embarazo están asociadas con niveles elevados de dímero D. El dímero D también tiene el importante inconveniente de verse afectado por tratamientos anticoagulantes⁽⁹³⁷⁾. Sin embargo, un dímero D negativo puede ser más valioso debido a su alto valor predictivo negativo. La prueba se utiliza principalmente como herramienta de detección de descarte. Un paciente con un dímero D positivo, sin embargo, requeriría más investigaciones para confirmar o refutar el diagnóstico.

Numerosos marcadores serológicos han sido estudiados para el diagnóstico del TEV. Identificamos 50 de estos marcadores⁽⁹⁴⁰⁻⁹⁸⁹⁾; de estos, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (*plasminogen activator inhibitor-1* -PAI-1-), la fibrina soluble (FS), los productos de degradación de fibrinógeno (PDF), complejos de trombina antitrombina III (TAT), el fragmento de protrombina 1+2 (FP 1+2) y el fibrinógeno se han utilizado con frecuencia en pacientes con problemas ortopédicos. Estos marcadores serológicos se pueden clasificar según la fisiopatología de la TVP o la enfermedad trombótica, unos son marcadores de coagulación, como el dímero D, el factor VIII, la generación de trombina (GT) y el monómero de fibrina (MF), mientras que los otros son marcadores inflamatorios, incluyendo P-selectina, citocinas

inflamatorias, micropartículas (MP) y el recuento de leucocitos⁽⁹⁹⁰⁾. El PAI-1 es una glicoproteína de cadena sencilla que inhibe la actividad fibrinolítica plasmática. Es un buen marcador para el diagnóstico temprano de TVP/TEV en un día postoperatorio después de cirugías de reemplazo articular. Tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 72% a un valor de corte de 53,5 ng/mL (rango normal: 2,5-80 ng/mL). El área bajo la curva (*area under the curve* –AUC–) en un receptor de rango de curva operativa (*receiver operating curve* –ROC–) de 0,79-0,84^(942,945,950,955,963,977,982).

La FS se considera como un indicador de la formación aguda de fibrina y un precursor de los trombos de fibrina. La ventaja de medir la FS es la vida media considerablemente más larga en la circulación. También es un marcador para el diagnóstico precoz, con sensibilidades que van desde el 67,9 al 98,5% y especificidades que van desde el 38,2 al 80,1% a diferentes valores de corte (rango normal < 7,0 µg/mL). El AUC en un ROC oscila entre 0,67 y 0,73^(940,943,945,948,963,969,974,982,983). Las PDF se generan cuando el fibrinógeno, la FS o la fibrina entrecruzada son lisadas por la plasmina. Tienen una sensibilidad que oscila entre el 31,3 y el 98,6%, y una especificidad del 68,1-74,3%. El AUC en un ROC oscila entre 0,61 y 0,71^(952,953,963,973,974,977,981,991). La TAT es inducida por trombina y es un parámetro sensible del activador latente de la vía de la coagulación. Tiene una sensibilidad que va desde el 71 al 79% y una especificidad del 27-41%. El AUC en un ROC es 0,82^(944,945,950,959,960,966,981). FP 1+2 se escinde del extremo amino-terminal de la protrombina humana cuando el zimógeno es activado por el factor Xa para producir trombina. Tiene una sensibilidad que va desde el 73 al 86% y una especificidad del 31-44%^(944,959,961,966,967,977,989). El fibrinógeno es una proteína soluble en el plasma que se descompone en fibrina por la enzima trombina para formar coágulos. Tiene una sensibilidad del 62% y una especificidad del 46% en un valor de corte de 3,2 g/L (rango normal: 2,0-4,0 g/L). El AUC en un ROC tiene un rango de 0,42-0,59^(945,953,954,956,967,970,978,98).

En el diagnóstico de TEV en fase aguda usando marcadores relacionados con la fibrina (MRF), plasma PDF, dímero D y FS, los niveles fueron significativamente altos en los pacientes con TEV agudo, como previamente se ha informado. Estos hallazgos sugieren que los MRF son útiles para el diagnóstico del TEV agudo. Mientras tanto, tanto PDF como dímero D fueron significativamente mayores en los pacientes con TEV crónico que en los pacientes sin TEV, pero no los niveles de FS, lo que sugiere que la FS no es útil para el diagnóstico del TEV subclínico. Esto es porque la vida media de FS, que se ha informado que está dentro de 1 día, no es lo suficientemente larga para diagnosticar TEV subclínico^(952,992). Los estudios han informado

que los niveles elevados de factor VIII (por encima de 230-250%) se asocian con un mayor riesgo de TEV. Además, existe evidencia de que los niveles están asociados con un mayor riesgo de recurrencia de TEV. Los niveles de factor VIII se incrementan como parte de la reacción de fase aguda y los mayores niveles se encuentran en individuos con un grupo sanguíneo no O. Aunque el factor VIII es un buen biomarcador del TEV recurrente, no se han realizado ensayos de intervención para guiar a los médicos⁽⁹³⁶⁾.

Los marcadores más nuevos, como los miARN, habían dado buenos resultados de sensibilidad y especificidad con resultado de AUC de 0,959-1,00⁽⁹⁴⁹⁾. Sin embargo, el número de estudios es menor para sacar conclusiones sobre marcadores más nuevos como la proteína de membrana granular (GMP-140), productos de degradación de fibrina reticulada derivados de elastasa (e XDP), factor tisular de micropartículas (FT-MP), FP urinario 1+2 y complejo inhibidor del activador del plasminógeno tisular (*tissue plasminogen activator inhibitor complex* –tPAIC–). Los niveles de estos marcadores serológicos pueden verse afectados por el fármaco quimioproláctico que se administra a los pacientes; por ejemplo, la desfibrasa puede reducir significativamente los niveles plasmáticos de dímero D⁽⁹⁹³⁾. El rivaroxabán da como resultado un aumento menor en los niveles de PF 1+2 y TAT en comparación con enoxaparina⁽⁹⁴³⁾. Combinar estos valores de marcador usando un modelo matemático puede proporcionar una mejor herramienta de diagnóstico con buena sensibilidad y especificidad. Los valores de corte de estos marcadores pueden especificarse según el uso indicado y el momento en la enfermedad.

Sofiene Kallel, Meriem Souissi, Lalit Maini, Yasim Khan, Lokesh Goyal, Nishant Bhatia

Referencias

336. Spronk HMH, Cannegieter S, Morange P, Hackeng T, Huisman M, Nagler M, et al. Theme 2: Epidemiology, Biomarkers, and Imaging of Venous Thromboembolism (and postthrombotic syndrome). *Thromb Res*. 2015 Sep;136(Suppl 1):S8-12.
337. Morelli VM, Brækkan SK, Hansen JB. Role of microRNAs in Venous Thromboembolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):E2602.
338. Wells PS, Ithadadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):131-40.
339. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jun;210(11):S16-24.
340. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, et al. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol*. 2008 Nov;88(4):448-53.
341. Seo WW, Park MS, Kim SE, Lee JH, Park DG, Han KR, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. *J Knee Surg*. 2021 Jan;34(2):171-7.

942. Tang J, Zhu W, Mei X, Zhang Z. Plasminogen activator inhibitor-1: a risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jan 10;13(1):8.
943. Sudo A, Wada H, Nobori T, Yamada N, Ito M, Niimi R, et al. Cut-off values of D-dimer and soluble fibrin for prediction of deep vein thrombosis after orthopaedic surgery. *Int J Hematol.* 2009 Jun;89(5):572-6.
944. Oswald E, Velik-Salchner C, Innerhofer P, Tauber H, Auckenthaler T, Ulmer H, Streif W. Results of rotational thromboelastometry, coagulation activation markers and thrombin generation assays in orthopedic patients during thromboprophylaxis with rivaroxaban and enoxaparin: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Mar;26(2):136-44.
945. Kobayashi H, Akamatsu Y, Kumagai K, Kusayama Y, Ishigatsubo R, Mitsuhashi S, et al. The use of factor Xa inhibitors following opening-wedge high tibial osteotomy for venous thromboembolism prophylaxis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Sep;25(9):2929-35.
946. Hartono F, Yusuf I, Suhadi B, Fachrudin A, Augustinus Y. Trauma magnitude of the meta-epiphyseal cancellous affects the incidence of deep vein thrombosis. A prospective cohort study on the dynamic of Collagen I, Collagen IV, Tissue factor, P-Selectin and Nitric Oxide in the thrombus formation following hip and knee surgeries. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Feb 23;63:102190.
947. Izumi M, Ikeuchi M, Aso K, Sugimura N, Kamimoto Y, Mitani T, et al. Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Nov;23(11):3317-23.
948. Niimi R, Hasegawa M, Shi DQ, Sudo A. The influence of fondaparinux on the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis by soluble fibrin and D-dimer. *Thromb Res.* 2012 Nov;130(5):759-64.
949. Qin J, Liang H, Shi D, Dai J, Xu Z, Chen D, et al. A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Feb;39(2):215-21.
950. Yukiwaza Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, et al. Association between venous thromboembolism and plasma levels of both soluble fibrin and plasminogen-activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2012 Feb;83(1):14-21.
951. Zhu X, Yao Y, Yao C, Jiang Q. Predictive value of lymphocyte to monocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study. *J Orthop Surg Res.* 2018 Aug 24;13(1):211.
952. Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, et al. Fibrin-related markers for diagnosing acute-, subclinical-, and pre-venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol.* 2016 May;103(5):560-6.
953. Wang W, Duan K, Ma M, Jiang Y, Liu T, Liu J, Hao D. Tranexamic Acid Decreases Visible and Hidden Blood Loss Without Affecting Prethrombotic State Molecular Markers in Transforaminal Thoracic Interbody Fusion for Treatment of Thoracolumbar Fracture-Dislocation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018 Jul 1;43(13):E734-9.
954. Cheng J, Fu Z, Zhu J, Zhou L, Song W. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture. *Ann Palliat Med.* 2020 Sep;9(5):3385-92.
955. Li J, Zhang F, Liang C, Ye Z, Chen S, Cheng J. The Diagnostic Efficacy of Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Value and Pretest Probability Scores for Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619826317.
956. Xia ZN, Xiao K, Zhu W, Feng B, Zhang BZ, Lin J, et al. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture. *J Orthop Surg Res.* 2018 Nov 20;13(1):291.
957. Ma J, Qin J, Hu J, Shang M, Zhou Y, Liang N, et al. Incidence and Hematological Biomarkers Associated With Preoperative Deep Venous Thrombosis Following Foot Fractures. *Foot Ankle Int.* 2020 Dec;41(12):1563-70.
958. Kolb G, Bodamer I, Galster H, Seidlmayer C, Grambach K, Koudela K, et al.; Long-term Thromboprophylaxis Study Group. Reduction of venous thromboembolism following prolonged prophylaxis with the low molecular weight heparin Certoparin after endoprosthetic joint replacement or osteosynthesis of the lower limb in elderly patients. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1100-5.
959. Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F. Clinical utility of prothrombin fragment 112, thrombin antithrombin III complexes and D-dimer measurements in the diagnosis of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost.* 1998 Mar;79(3):509-10.
960. Reikerås O, Clementsen T. Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Nov;28(4):425-8.
961. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, et al. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):469-76.
962. Johnson GJ, Leis LA, Bach RR. Tissue factor activity of blood mononuclear cells is increased after total knee arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2009 Oct;102(4):728-34.
963. Mont MA, Jones LC, Rajadhyaksha AD, Shuler MS, Hungerford DS, Sieve-Smith L, et al. Risk factors for pulmonary emboli after total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 May;422:154-63.
964. Misaki T, Kitajima I, Kabata T, Tani M, Kabata C, Tsubokawa T, et al. Changes of the soluble fibrin monomer complex level during the perioperative period of hip replacement surgery. *J Orthop Sci.* 2008 Sep;13(5):419-24.
965. Chotanaphuti T, Ongnamthip P, Silpipat S, Foojareonyos T, Roschan S, Reumthantong A. The prevalence of thrombophilia and venous thromboembolism in total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai.* 2007 Jul;90(7):1342-7.
966. Craven S, Dewar L, Yang X, Ginsberg J, Ofosu F. Altered regulation of in-vivo coagulation in orthopedic patients prior to knee or hip replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007 Apr;18(3):219-25.
967. Reikerås O, Clementsen T, Bjørnsen S. Time course of thrombosis and fibrinolysis during total hip surgery. *J Orthop Traumatol.* 2006;7(4):187-91.
968. Schellhaass A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;107(34-35):589-95.
969. Niimi R, Hasegawa M, Sudo A, Shi D, Yamada T, Uchida A. Evaluation of soluble fibrin and D-dimer in the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis. *Biomarkers.* 2010 Mar;15(2):149-57.
970. Lin C, Chen Y, Chen B, Zheng K, Luo X, Lin F. D-Dimer Combined with Fibrinogen Predicts the Risk of Venous Thrombosis in Fracture Patients. *Emerg Med Int.* 2020 Sep 23;2020:1930405.
971. Wang H, Pei H, Ding W, Yang D, Ma L. Risk factors of postoperative deep vein thrombosis (DVT) under low molecular weight heparin (LMWH) prophylaxis in patients with thoracolumbar fractures caused by high-energy injuries. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Feb;51(2):397-404.
972. Du YQ, Tang J, Zhang ZX, Bian J. Correlation of Interleukin-18 and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Perioperative Deep Vein Thrombosis in Patients with Ankle Fracture. *Ann Vasc Surg.* 2019 Jan;54:282-9.
973. Hasegawa M, Wada H, Miyazaki S, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Fujimoto N, et al. The Evaluation of Fibrin-Related Markers for Diagnosing or Predicting Acute or Subclinical Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Jan;24(1):107-14.
974. Asanuma K, Wada H, Wakabayashi H, Yoshida K, Miyamoto N, Asanuma K, et al. The relationships among hemostatic markers, the withdrawal of fondaparinux due to a reduction in hemoglobin and deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing major orthopedic surgery. *Clin Chim Acta.* 2013 Oct 21;425:109-13.

975. Intiso D, Di Rienzo F, Iarossi A, Copetti M, Pazienza L, Russo M, et al. Thrombocytosis after hip and knee surgery in the rehabilitation setting: is it an occasional phenomenon? Relationship with deep venous thrombosis and functional outcome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 15;16:90.
976. Liu L, Ling J, Ma Z, Yuan Q, Pan J, Yang H. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS-13 in patients following arthroplasty. *Mol Med Rep*. 2015 Apr;11(4):3015-20.
977. López Y, Páramo JA, Valentí JR, Pardo F, Montes R, Rocha E. Hemostatic markers in surgery: a different fibrinolytic activity may be of pathophysiological significance in orthopedic versus abdominal surgery. *Int J Clin Lab Res*. 1997;27(4):233-7.
978. Ma J, Qin J, Shang M, Zhou Y, Zhang Y, Zhu Y. Incidence and risk factors of preoperative deep venous thrombosis in closed tibial shaft fracture: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Nov 21.
979. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Baglin T, Rosendaal FR, Nelissen RGH, et al. Venous Thrombosis Risk after Arthroscopy of the Knee: Derivation and Validation of the L-TRIP(ascopy) Score. *Thromb Haemost*. 2018 Oct;118(10):1823-31.
980. Pazzagli M, Mazzantini D, Cella G, Rampin E, Palla A. Value of thrombin-antithrombin III complexes in major orthopedic surgery: relation to the onset of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999 Oct;5(4):228-31.
981. Jørgensen LN, Lind B, Hauch O, Leffers A, Albrecht-Beste E, Konradsen LA. Thrombin-antithrombin III-complex & fibrin degradation products in plasma: surgery and postoperative deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 1990 Jul 1;59(1):69-76.
982. Watanabe H, Kikkawa I, Madoiwa S, Sekiya H, Hayasaka S, Sakata Y. Changes in blood coagulation-fibrinolysis markers by pneumatic tourniquet during total knee joint arthroplasty with venous thromboembolism. *J Arthroplasty*. 2014 Mar;29(3):569-73.
983. Watanabe H, Madoiwa S, Sekiya H, Nagahama Y, Matsuura S, Kariya Y, et al. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. *Thromb Res*. 2011 Dec;128(6):e137-43.
984. Xie X, Liu C, Lin W, Zhan B, Dong C, Song Z, et al. Deep vein thrombosis is accurately predicted by comprehensive analysis of the levels of microRNA-96 and plasma D-dimer. *Exp Ther Med*. 2016 Sep;12(3):1896-900.
985. Yoshioka K, Kitajima I, Kabata T, Tani M, Kawahara N, Murakami H, et al. Venous thromboembolism after spine surgery: changes of the fibrin monomer complex and D-dimer level during the perioperative period. *J Neurosurg Spine*. 2010 Nov;13(5):594-9.
986. Zhu Y, Chen W, Li J, Zhao K, Zhang J, Meng H, et al. Incidence and locations of preoperative deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity following tibial plateau fractures: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2021 Feb 5;16(1):113.
987. Zixuan L, Chen W, Li Y, Wang X, Zhang W, Zhu Y, Zhang F. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020 Jul 31;15(1):294.
988. Zuo J, Hu Y. Admission deep venous thrombosis of lower extremity after intertrochanteric fracture in the elderly: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2020 Nov 19;15(1):549.
989. Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, et al. Elevated levels of prothrombin fragment 1 2 indicate high risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008 Jul;14(3):279-85.
990. Hou H, Ge Z, Ying P, Dai J, Shi D, Xu Z, et al. Biomarkers of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):335-46.
991. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al.; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82.
992. Yang P, Li H, Zhang J, Xu X. Research progress on biomarkers of pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2021 Oct;15(10):1046-55.

993. Wu M, Zhang S, Sun Y, Gu R. Effect of defibrase on deep vein thrombosis following the surgical treatment of pelvic fracture. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(8):15949-54. Available at: <https://e-century.us/files/ijcem/9/8/ijcem0021509.pdf>.

Pregunta 39: ¿Cuál es la modalidad de imagen óptima para la detección de trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades superiores e inferiores para pacientes tras someterse a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: la modalidad de imagen óptima para la detección de TVP en las extremidades superiores e inferiores es la ecografía de compresión venosa (ECV). La elección entre pierna proximal, pierna entera y ECV en serie debe guiarse por una evaluación de la probabilidad clínica previa a la prueba.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,67%; en desacuerdo: 1,40%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica mayor se encuentra entre los más altos de todas las especialidades quirúrgicas (4,3% de riesgo inicial aproximado de TEV sintomático sin profilaxis para artroplastia total de cadera o rodilla, o cirugía de fractura de cadera). En consecuencia, el TEV es una de las causas principales de morbilidad, mortalidad y aumento de los costos en la asistencia sanitaria posterior a procedimientos ortopédicos⁽⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁵⁾. Los TEV pueden ser TVP o embolia pulmonar (EP). La mayoría de las TVP ocurren en las extremidades inferiores. El diagnóstico rápido y el inicio precoz de la terapia son cruciales, ya que más del 50% de las TVP no tratadas resultan en enfermedad tromboembólica recurrente, embolización de coágulos a los pulmones (EP) o síndromes posttrombóticos⁽⁹⁹⁶⁾. Es importante destacar que descartar una TVP es fundamental, ya que el tratamiento anticoagulante conlleva un riesgo de sangrado y muerte. Por lo tanto, solo está indicado iniciar el tratamiento frente a un diagnóstico confirmado. En el caso menos probable de TVP de las extremidades superiores, el riesgo de la recurrencia, la embolización y el síndrome posttrombótico son extremadamente menos frecuentes en comparación con la TVP de la extremidad inferior.

El enfoque diagnóstico de la sospecha de TVP se basa en una evaluación de la probabilidad clínica previa a la prueba. A menos que la probabilidad sea baja, se requieren técnicas de imagen para establecer el diagnóstico de TVP⁽⁹⁹⁷⁾ de las extremidades inferiores o superiores. Hay varias modalidades de imagen disponibles para confirmar o descartar un diagnóstico de TVP. En el pasado, la venografía de contraste

se consideraba la modalidad diagnóstica estándar de oro, pero la naturaleza invasiva y el alto costo de esta prueba han limitado en gran medida su uso de rutina en el estudio diagnóstico de la sospecha de TVP⁽⁹⁹⁷⁾. Las limitaciones adicionales incluyen la incomodidad para los pacientes, la contraindicación en pacientes con enfermedad renal crónica grave o alergia al medio de contraste y la falta de acceso venoso en las venas dorsales del pie en el 5% de los pacientes⁽⁹⁹⁸⁻¹⁰⁰⁰⁾. Además, la visualización inadecuada de un segmento venoso se puede encontrar en hasta en un 20% de los venogramas⁽¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰⁴⁾.

La tomografía computarizada (TC) y la venografía por resonancia magnética (RM) son alternativas, aunque también implican la inyección de medios de contraste y, por lo tanto, comparten desventajas similares con las venografías convencionales. La RM sin contraste de trombos (RM-SCT) es una modalidad de imagen con potencial para reemplazar la venografía como prueba diagnóstica de segunda línea^(1005,1006). Esta técnica consiste en visualizar el trombo agudo, que aparece como una región de alta señal contra un fondo suprimido, debido a la metahemoglobina de los glóbulos rojos en el coágulo^(1007,1008). A pesar de sus ventajas de ser no invasivo y no requerir agentes de contraste intravenoso, esta técnica de RM no tiene suficiente evidencia y no está disponible de forma rutinaria en la mayoría de los centros.

La modalidad de imagen no invasiva más común para la sospecha de TVP es una ECV⁽¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹⁾. Para la TVP proximal, esta prueba diagnóstica ha reportado tener una sensibilidad y una especificidad del 97 y el 98%, respectivamente⁽¹⁰¹²⁾. Esto fue reafirmado por un metaanálisis reciente que reportó una sensibilidad y una especificidad del 90,1 y el 98,5%, el 94,0 y el 97,3%, y del 97,9 y el 99,8% para pierna proximal, pierna entera y ECV en serie, respectivamente⁽¹⁰¹³⁾. La sensibilidad y la especificidad de la ECV es sustancialmente menor para el diagnóstico de TVP distal (TVPD), que se define como un trombo que compromete venas distales a la vena poplítea en la rodilla.

La elección entre ECV de pierna proximal y de pierna entera debe guiarse por una evaluación de la probabilidad clínica previa a la prueba. La ECV proximal de la pierna consiste en escanear las regiones de la vena poplítea y femoral común, o de todos los segmentos del sistema venoso profundo entre la ingle y la trifurcación de la pantorrilla, donde las venas de la pantorrilla se unen a la vena poplítea. La ECV de pierna entera incluye exploración adicional de las venas profundas de la pantorrilla. La incapacidad de compresión completa del lumen de las venas con la sonda de la ecografía es confirmatoria de TVP⁽¹⁰¹⁴⁾. Una ECV proximal negativa excluye una TVP proximal clínica-

mente importante, pero no excluye una TVPD. Como hasta el 10% de los pacientes con TVPD progresan a TVP proximal^(1015,1017), pacientes con una probabilidad pretest alta y una ECV de la pierna proximal negativa deben someterse a una ECV seriada 1 semana después para excluir la extensión proximal de una TVPD^(1009-1011,1018) y la anticoagulación se puede mantener de forma segura entre ecografías seriadas de pacientes de riesgo estándar.

Aunque es tentador escanear las venas distales para reducir la necesidad de ECV en serie, es importante reconocer las limitaciones de la ECV de la pierna entera. En primer lugar, es técnicamente más desafiante en comparación con la ECV proximal de la pierna y existe un mayor riesgo de falsos positivos^(1019,1020). En segundo lugar, la ECV de la pierna entera también es más compleja y lleva tiempo adicional, mientras que la ECV proximal de la pierna tarda solo unos minutos⁽¹⁰²¹⁾. Por último, la mayoría de las instituciones no realizan de manera rutinaria la ECV de la pierna entera. Además, un verdadero positivo de TVPD encontrado en ECV de la pierna entera tiene un significado incierto, ya que más del 90% de los pacientes con TVPD no progresarán a TVP proximal o EP⁽¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁷⁾. En pacientes de mayor riesgo (p.ej., trombo en proximidad al sistema venoso profundo, trombo extenso, antecedentes de TEV, malignidad, etc.), se recomienda la anticoagulación en lugar de la observación para TVPD⁽¹⁰²⁰⁾. Por lo tanto, el ECV de toda la pierna puede preferirse a la ECV proximal en serie en estos pacientes. La medición del dímero D tiene un valor limitado, ya que los niveles elevados no son específicos para TVP y se puede esperar en todos los pacientes después de cirugía ortopédica. Un resultado negativo excluiría el diagnóstico de una TVP, incluyendo la TVPD, pero deben considerarse los falsos negativos debido a la tromboprofilaxis con heparina y el uso de pruebas menos sensibles⁽¹⁰¹⁶⁾.

La TVP de las extremidades superiores (TVPEs) es una presentación rara de TEV, que representa solo del 5 al 10% de las trombosis venosas^(1022,1023). Similar a la TVP de las extremidades inferiores, la prueba de imagen de elección es la ECV⁽¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹⁾. No obstante, el diagnóstico de TVPEs con ECV es más complejo debido a la anatomía, particularmente en la región axilar y clavicular, donde las venas son difíciles de comprimir. En consecuencia, la ECV se usa a menudo junto con ecografía Doppler para evaluar una sospecha de TVPEs. La venografía de contraste está limitada por las mismas deficiencias que se indicaron anteriormente. Además, debido al uso poco frecuente de la venografía, los radiólogos pueden tener una experiencia limitada en el diagnóstico de TVPEs utilizando esta modalidad de imagen⁽¹⁰²⁴⁾. La veno-

grafía por TC y la RM-SCT son alternativas, aunque los estudios que evalúen su precisión diagnóstica en TVPES son escasos^(1006,1025).

Como los signos y síntomas de la TVP no son específicos, el diagnóstico se confirma en menos del 20% de los pacientes investigados por sospechosa de TVP⁽¹⁰²⁶⁾. Múltiples herramientas de imagen están disponibles para ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque los médicos siempre deben considerar la precisión del diagnóstico, los costos y los posibles efectos adversos al seleccionar la modalidad óptima. Como no es necesario realizar estudios de imagen en todos los pacientes en quienes se sospecha TVP, se deben seguir algoritmos que incluyan una evaluación de la probabilidad clínica previa a la prueba y la prueba del dímero D⁽¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹⁾. Mayor investigación para las reglas óptimas de predicción clínica, estrategias de dímero D y enfoques de imágenes para el diagnóstico primario en el entorno de procedimientos ortopédicos son necesarios.

Graham S. Goh, John J. Corvi, Sabine Eichinger

Referencias

994. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parviz J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063-6.
995. Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA, Pour AE, Robertson JR. Utilization Patterns, Efficacy, and Complications of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Primary Hip and Knee Arthroplasty as Reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4):729-34.
996. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I22-30.
997. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
998. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med*. 1993 Nov 4;329(19):1365-9.
999. Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology*. 1990 Nov;177(2):503-5.
1000. AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA. Prospective study of safety of lower extremity phlebography with nonionic contrast medium. *Am J Surg*. 1996 Feb;171(2):255-60.
1001. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):21-8.
1002. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):8-12.
1003. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Heijermans HS, van der Laan J, van Maanen DJ. Management of clinically suspected acute venous thrombosis in outpatients with serial impedance plethysmography in a community hospital setting. *Arch Intern Med*. 1989 Mar;149(3):511-3.
1004. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med*. 1986 Mar 27;314(13):823-8.
1005. Van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, et al.; Theia Study Group. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1377-85.
1006. Van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, et al. Detection of upper extremity deep vein thrombosis by magnetic resonance non-contrast thrombus imaging. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1973-80.
1007. Moody AR. Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1403-9.
1008. Saha P, Andia ME, Modarai B, Blume U, Humphries J, Patel AS, et al. Magnetic resonance T1 relaxation time of venous thrombus is determined by iron processing and predicts susceptibility to lysis. *Circulation*. 2013 Aug 13;128(7):729-36.
1009. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e351S-418S.
1010. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3226-56.
1011. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-18.
1012. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007 Jan-Feb;5(1):63-73.
1013. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1250-64.
1014. Wells PS, Ithaddadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):131-40.
1015. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e556-62.
1016. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1): 231-6.
1017. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost*. 2006 Jan;95(1):56-64.
1018. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh JP, McGrath TA, et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 11;15(2):e0228788.
1019. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129(12):1044-9.
1020. Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):397-403.
1021. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.
1022. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ; Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein

thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):678-84.

1023. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008 Jan;133(1):143-8.
1024. Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Current and future perspectives in imaging of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2016 Sep;14(9):1696-710.
1025. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med.* 2020 Jul 1;9(7):E2069.
1026. Dronkers CEA, Ende-Verhaar YM, Kyrle PA, Righini M, Cannegieter SC, Huisman MV, Klok FA; Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Disease prevalence dependent failure rate in diagnostic management studies on suspected deep vein thrombosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017 Nov;15(11):2270-3.

Pregunta 40: ¿Existe un rol para los venogramas de las extremidades inferiores en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores?

Respuesta/Recomendación 1: no se recomienda el uso de venogramas de las extremidades inferiores para el diagnóstico de rutina de la TVP de las extremidades inferiores. Para pacientes con sospecha de TVP en la parte inferior de la pierna que requieran imágenes, se recomienda la ecografía de compresión venosa (ECV) como primera modalidad diagnóstica.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Respuesta/Recomendación 2: en pacientes con sospecha de trombosis de la vena cava o iliaca, así como ECV no concluyente o imposible de realizar, la venografía por tomografía computarizada (VTC) o la venografía por resonancia magnética (VRM) deben realizarse, según la disponibilidad y la experiencia del centro.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Respuesta/Recomendación 3: en los pacientes con fuerte sospecha de TVP en las extremidades inferiores y ECV no concluyente o imposible de realizar, el examen de las venas debajo del ligamento inguinal debe hacerse con VTC, VRM o venografía con contraste.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Respuesta/Recomendación 4: en ensayos clínicos de TEV como punto final del estudio, incluida la presencia de TVP asintomática en la parte inferior de la pierna, se puede utilizar la venografía con contraste, ya que lo exigen los organismos reguladores.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,07%; en desacuerdo: 0,47%; abstención: 0,47% (consenso fuerte).

Justificación: en el algoritmo de diagnóstico de TVP actual, el método de imagen inicial de los

pacientes con alta sospecha clínica para la TVP de la parte inferior de la pierna sigue siendo la ECV⁽¹⁰²⁷⁻¹⁰²⁹⁾. La alta precisión de la estrategia basada en el examen ecográfico se confirmó en varios estudios y metaanálisis, así como ha sido enfatizado en varios documentos de directrices⁽¹⁰²⁷⁻¹⁰³⁶⁾. Históricamente, la venografía de contraste tradicional, basada en inyección de contraste intravenoso directo en la parte inferior de la pierna, se utilizó como primera modalidad de imagen objetiva y durante muchos años había sido considerada el estándar de oro para el diagnóstico de TVP^(1037,1038).

Antes de la era moderna de ECV, debido a las limitaciones relativas a otros métodos de diagnóstico disponibles, incluida la pletismografía, la termografía, el examen Doppler de onda continua o estudios isotópicos, la venografía se convirtió en el método estándar para confirmar el diagnóstico de TVP por imágenes⁽¹⁰³⁹⁻¹⁰⁴⁴⁾. Las tasas de TVP diagnosticada por venografía bilateral en estudios de cirugía ortopédica se convirtieron en los valores de referencia para futuras investigaciones sobre la eficacia de la profilaxis de TVP en cirugía ortopédica. Chen *et al.* informaron una incidencia de TVP del 21,9% (con una tasa de TVP proximal del 4%) después de la reconstrucción artroscópica del ligamento cruzado posterior⁽¹⁰⁴⁵⁾. En un estudio de Kim *et al.*, el 26% de los casos de venografía bilateral resultaron positivos para TVP en pacientes después de una artroplastia total de cadera (ATC)⁽¹⁰⁴⁶⁾. Clarke *et al.*, en un estudio basado en venografía de pacientes con artroplastia de cadera y rodilla que no recibieron tromboprofilaxis, encontró una tasa de TVP del 32% posterior a la ATC (TVP proximal: 16%) y una tasa de TVP del 66% después del reemplazo total de rodilla (ATR) (TVP proximal: 16%)⁽¹⁰⁴⁷⁾. Una revisión sistemática de los estudios clínicos prospectivos sobre la prevalencia de TVP con el uso de venografía de contraste en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla reportó la presencia de TVP en la pierna operada en el 16,7% de los pacientes de ATC y en el 33,8% de los pacientes de ATR. Al mismo tiempo, se notó que la presencia de TVP en la pierna contralateral se observó en 4-5% de los casos⁽¹⁰⁴⁸⁾.

La venografía de contraste, junto con la evaluación de síntomas de tromboembolismo venoso (TEV), se convirtieron en el método estándar de evaluación de resultados de eficacia en varios ensayos clínicos, incluidos los ensayos de tromboprofilaxis en las principales cirugías ortopédicas, así como otras especialidades⁽¹⁰⁴⁹⁻¹⁰⁵²⁾. El uso común de venografía de contraste en ensayos de profilaxis del TEV refleja no solo su precisión en el diagnóstico de TVP en pacientes sintomáticos, sino también la posibilidad de diagnosticar la presencia de TVP asintomática^(1053,1054).

A diferencia del diagnóstico orientado a la pierna sintomática, la implementación de la venografía bilateral permite evaluar la presencia de trombosis asintomática en ambas extremidades. Además de su alta sensibilidad, incluso en el diagnóstico de casos asintomáticos de TVP, las ventajas de la venografía con contraste directo incluyen la posibilidad de visualizar la TVP de la vena de la pantorrilla (TVP distal), así como cambios tromboticos no oclusivos⁽¹⁰⁵⁵⁻¹⁰⁵⁹⁾.

Varios estudios, utilizando la venografía de contraste como método de referencia, confirmaron la eficacia de la ECV en el diagnóstico de TVP. Sin embargo, la alta sensibilidad reportada de la ECV en el segmento femoropoplíteo disminuye en las venas por debajo de la rodilla⁽¹⁰⁶⁰⁻¹⁰⁶⁴⁾. Cabe destacar que la presencia de TVP sintomática y asintomática, incluidos los eventos por debajo de la rodilla y la TVP no oclusiva, con frecuencia se convirtió en el punto final de los ensayos clínicos, especialmente en los ensayos dedicados a la profilaxis del TEV. Barnes *et al.*, en un estudio basado en la combinación de venografía y exploración Doppler dúplex/modo B, obtuvieron resultados de la detección postoperatoria de rutina para TVP en 158 pacientes con ATC. Con una incidencia del 12% de TVP proximal (y tasa total de TVP del 30%, incluida la TVP distal), la ecografía dúplex tuvo una sensibilidad del 79%, una especificidad del 98% y una precisión del 97%, en relación con la venografía como método de referencia⁽¹⁰⁶⁵⁾. A pesar de que se consideraba que la venografía era el estándar de oro para el diagnóstico de la TVP, la posibilidad de evaluación inadecuada de los resultados cuando se utiliza esta técnica sigue siendo significativa, llegando tan alto como el 6-20%⁽¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁹⁾. Puntos importantes de preocupación incluyen un acuerdo intra- e interobservador limitado sobre los resultados de la venografía, así como la falta de llenado adecuado de toda la parte inferior del sistema venoso de la pierna (especialmente cuando se inyecta contraste en las venas del pie para la visualización del segmento de vena profunda proximal)⁽¹⁰⁶⁹⁻¹⁰⁷⁵⁾.

El progreso técnico de la tecnología de ecografía, así como una mejora en los protocolos de diagnóstico basados en ECV y examen Doppler dúplex, han mejorado la sensibilidad y la especificidad del examen ecográfico en el diagnóstico de TVP. Al mismo tiempo, la invasividad de la venografía relacionada con la inyección de contraste, así como una exposición significativa a la radiación, junto con la mejoría en los métodos alternativos, limitan en la actualidad el uso de la venografía en la práctica diaria. Además de los efectos adversos relacionados con el rendimiento de la venografía, las posibles contraindicaciones deben mencionarse también, incluidas la alergia a los medios de contraste y la insuficiencia renal⁽¹⁰⁷⁶⁻¹⁰⁷⁸⁾.

Teniendo en cuenta la práctica clínica, así como las limitaciones del método, la venografía estándar rara vez se usa en la práctica clínica diaria actualmente y su implementación práctica en el manejo del paciente con TVP se refiere principalmente a pacientes que se someten a trombólisis aguda dirigida por catéter o revascularización intravascular, así como tratamiento de obstrucciones por daño posttrombótico venoso crónico. En casos de sospecha de trombosis venosa proximal (incluyendo iliaca) y resultados no concluyentes del examen de ecografía, el VTC o VRM se prefieren a la venografía de contraste⁽¹⁰⁷⁹⁾. El uso de la venografía de contraste directo bilateral sigue siendo una opción interesante en los ensayos clínicos para evaluar la TVP sintomática y asintomática de la parte inferior de la pierna.

La VTC es un método eficaz en el diagnóstico de la TVP de la parte proximal de la pierna⁽¹⁰⁸⁰⁾. La VTC también demuestra más claramente la extensión del trombo a las venas por encima del ligamento inguinal o la vena cava inferior que la venografía de contraste convencional^(1081,1082). Los costos del examen VTC, así como su disponibilidad, en conjunto con la invasividad del estudio (inyección de contraste, exposición a la radiación) limitan su uso como medida de diagnóstico a casos con problemas de diagnóstico, así como resultados no concluyentes de estudios de imagen previos, especialmente si se sospecha TVP proximal. El uso de VTC como método de detección de la TVP para la parte inferior de la pierna en los estudios clínicos sobre trombotoprofilaxis sigue siendo infrecuente⁽¹⁰⁸³⁾.

Un tema clínico importante relacionado con la VTC como método de diagnóstico es la posibilidad de VTC simultánea en la parte inferior de la pierna en pacientes sometidos a angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC) por sospecha de embolia pulmonar (EP). Como se sugiere en varios estudios dedicados a este tema, la VTC tomada simultáneamente con la APTC ofrece un valor limitado para detectar TVP y no debería realizarse como una prueba de detección de rutina⁽¹⁰⁸⁴⁾.

Buscando opciones de diagnóstico menos invasivo y simplificado para el sistema venoso en pacientes con sospecha de EP sometidos a APTC, también se propuso el uso del examen ecográfico de la parte inferior de la pierna en lugar de la VTC. En el estudio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II)*, la VTC realizada después de la APTC mostró que las imágenes de las extremidades inferiores detectan aproximadamente un 7% más de pacientes que requieren anticoagulación que la APTC sola⁽¹⁰⁸⁵⁾. En 711 pacientes del mismo estudio (*PIOPED II*) la exactitud de la VTC se comparó con la ECV. Según sus resultados, hubo un 95,5% de concordancia entre la VTC y la ecografía para el diagnóstico o la exclusión de la

TVP; y la sensibilidad y la especificidad de la angiografía por TC (ATC) combinada con VTC eran equivalentes a las de ACT combinada con ecografía⁽¹⁰⁸⁵⁾.

A pesar de los resultados prometedores, el papel de la VRM en el diagnóstico de TVP en la parte inferior de la pierna todavía está bajo evaluación. Según un metaanálisis, la sensibilidad y la especificidad similares de la VRM y la ECV las convierten en las herramientas de elección (especialmente en el segmento femoro-popliteo)⁽¹⁰⁸⁶⁾. Debido a la heterogeneidad de los estudios, así como a las diferencias en los protocolos de diagnóstico de imágenes por VRM, los resultados prometedores de los estudios disponibles deben repetirse y confirmarse con un gran número de pacientes y centros de diagnóstico. Otra opción es la identificación de TVP por medio de imagen directa del trombo⁽¹⁰⁸⁷⁾. La RM también se puede utilizar para evaluar las características de la trombosis para ayudar a diferenciar entre cambios agudos, subagudos y crónicos⁽¹⁰⁸⁸⁾. Debido a los costos, así como a la disponibilidad del método, por ahora no hay ningún argumento que respalde el reemplazo de la ECV por la VRM como modalidad de primera línea de imágenes en los pacientes con sospecha de TVP.

Como una herramienta de diagnóstico alternativa, la VRM puede ser considerada para pacientes en quienes no es posible realizar ecografía venosa o los resultados no son concluyentes⁽¹⁰⁸⁹⁾. Similar a la VTC, una de las ventajas importantes del estudio de VRM es el potencial para la visualización de la vena pélvica o la vena retroperitoneal, que no siempre es vista ni correctamente evaluada en la ECV.

Tomasz Urbanek

Referencias

1027. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e315-4185.
1028. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Circulation. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.
1029. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al.; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Jan;61(1):9-82.
1030. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnosis: management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ. 1998 Jan 3;316(7124):17-20.
1031. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siebert G, Oetler W, et al. Complete compression ultrasonography of the

- leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2003 Feb;89(2):228-34.
1032. Agnelli G, Volpato R, Radicchia S, Veschi F, Di Filippo P, Lupatelli L, Nenci GG. Detection of asymptomatic deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography in hip surgery patients. Thromb Haemost. 1992 Sep 7;68(3):257-60.
1033. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. Thromb Haemost. 2004 Apr;91(4):655-66.
1034. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DYE, Beyer-Westendorf J, Galus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. J Thromb Haemost. 2009 Dec;7(12):2035-41.
1035. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh JP, McGrath TA, et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Feb 11;15(2):e0228788.
1036. Ageno W, Camporese G, Riva N, Iotti M, Bucherini E, Righini M, et al.; PALLADIO Study Investigators. Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deep-vein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2015 Nov;2(11):e474-80.
1037. Bauer G. A venographic study of thromboembolic problems. Acta Chir Scand. 1940;84(Suppl 61):1-75.
1038. Haeger K, Nylander G. Acute phlebography. Triangle. 1967;8(1):18-26.
1039. Moser KM, Brach BB, Dolan GF. Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. A comparison of venography, impedance plethysmography, and radiolabeled fibrinogen. JAMA. 1977 May 16;237(20):1295-8.
1040. Watz R, Ek I, Bygdeman S. Noninvasive diagnosis of acute deep vein thrombosis. A comparison between thermography, plethysmography and phlebography. Acta Med Scand. 1979;206(6):463-6.
1041. Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, Blake GM, Ward P, Ramsay LE, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. Lancet. 1984 Sep 29;2(8405):716-9.
1042. Høgevoid HE, Høiseth A, Reikerås O. Deep vein thrombosis after total hip replacement. A venographic study. Acta Radiol. 1990 Nov;31(6):571-3.
1043. Kristo DA, Perry ME, Kollef MH. Comparison of venography, duplex imaging, and bilateral impedance plethysmography for diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis. South Med J. 1994 Jan;87(1):55-60.
1044. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017 Mar;28(2):126-33.
1045. Chen D, Li Q, Rong Z, Yao Y, Xu Z, Shi D, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep venous thrombosis following arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(22):e7074.
1046. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. J Bone Joint Surg Br. 2003 Jul;85(5):661-5.
1047. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Screening for deep-venous thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. J Bone Joint Surg Br. 1997 Sep;79(5):787-91.
1048. Lee AYY, Gent M, Julian JA, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis

- clinical trials: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2004 Oct;2(10):1752-9.
1049. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, Trepo F, Dalery F, Clermont N, et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis.* 1989;19(1):5-12.
1050. Moser G, Krähenbühl B, Donath A. [Prevention of deep venous thrombosis (TVP) and pulmonary embolism. Comparison of heparin (3 x 5000 IU/day), heparin (2 x 5000 IU/day) 1 0.5 mg dihydroergot, and physiotherapy (intermittent compression stockings 1 physical exercise). Value of Doppler diagnosis in systematic detection of TVP compared with phlebography and scanning of the legs using labelled fibrinogen]. *Helv Chir Acta.* 1980 Jun;47(1-2):145-9. French.
1051. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury.* 1996 Jul;27(6):385-90.
1052. Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 2002 Mar 15;105(6):477-80.
1053. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchellmore A, Thornton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Apr;84(3):344-50.
1054. Rong Z, Xu Z, Sun Y, Yao Y, Song K, Chen D, et al. Deep venous thrombosis in the nonoperated leg after primary major lower extremity arthroplasty: a retrospective study based on diagnosis using venography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Oct;26(7):762-6.
1055. Cowell GW, Reid JH, Simpson AJ, Murchison JT. A profile of lower-limb deep-vein thrombosis: the hidden menace of below-knee DVT. *Clin Radiol.* 2007 Sep; 62(9):858-63;discussion:864-5.
1056. Kälébo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol.* 1990 May;31(3):259-63.
1057. Ascani A, Radicchia S, Parise P, Nenci GG, Agnelli G. Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. *Thromb Haemost.* 1996 Feb;75(2):239-41.
1058. Nillius AS, Nylander G. Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study. *Br J Surg.* 1979 May;66(5):324-6.
1059. Björgell O, Nilsson PE, Jarenros H. Isolated nonfilling of contrast in deep leg vein segments seen on phlebography, and a comparison with color Doppler ultrasound, to assess the incidence of deep leg vein thrombosis. *Angiology.* 2000 Jun;51(6):451-61.
1060. Mani R, Regan F, Sheridan J, Batty V. Duplex ultrasound scanning for diagnosing lower limb deep vein thrombosis. *Dermatol Surg.* 1995 Apr;21(4):324-6.
1061. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med.* 1993 Nov 4;329(19):1365-9.
1062. Mitchell DC, Grasty MS, Stebbings WS, Nockler IB, Lewars MD, Levison RA, Wood RF. Comparison of duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg.* 1991 May;78(5):611-3.
1063. Markel A, Weich Y, Gaitini D. Doppler ultrasound in the diagnosis of venous thrombosis. *Angiology.* 1995 Jan;46(1):65-73.
1064. Fürst G, Kuhn FP, Trappe RP, Mödder U. [The diagnosis of deep venous thromboses of the leg. Color-Doppler sonography versus phlebography]. *Rofo.* 1990 Feb;152(2):151-8. German.
1065. Barnes CL, Nelson CL, Nix ML, McCowan TC, Lavender RC, Barnes RW. Duplex scanning versus venography as a screening examination in total hip arthroplasty patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Oct;271(1):180-9.
1066. Kälébo P, Ekman S, Lindbratt S, Eriksson BI, Pauli U, Zachrisson BE, Close P. Percentage of inadequate phlebograms and observer agreement in thromboprophylactic multicenter trials using standardized methodology and central assessment. *Thromb Haemost.* 1996 Dec;76(6):893-6.
1067. Naidich JB, Feinberg AW, Karp-Harman H, Karmel MI, Tyma CG, Stein HL. Contrast venography: reassessment of its role. *Radiology.* 1988 Jul;168(1):97-100.
1068. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost.* 1992 Jan 23;67(1):8-12.
1069. McLachlan MS, Thomson JG, Taylor DW, Kelly ME, Sackett DL. Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *AJR Am J Roentgenol.* 1979 Feb;132(2):227-9.
1070. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1985 Jan;102(1):21-8.
1071. Björgell O, Nilsson PE, Benoni G, Bergqvist D. Symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis after total hip replacement. Differences in phlebographic pattern, described by a scoring of the thrombotic burden. *Thromb Res.* 2000 Sep 1;99(5):429-38.
1072. Kalodiki E, Nicolaides AN, Al-Kutoubi A, Cunningham DA, Mandala S. How "gold" is the standard? Interobservers' variation on venograms. *Int Angiol.* 1998 Jun;17(2):83-8.
1073. Couson F, Bounameaux C, Didier D, Geiser D, Meyerovitz MF, Schmitt HE, et al. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost.* 1993 Oct 18;70(4):573-5.
1074. Kilpatrick TK, Lichtenstein M, Andrews J, Gibson RN, Neerhut P, Hopper J. A comparative study of radionuclide venography and contrast venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Aust N Z J Med.* 1993 Dec;23(6):641-5.
1075. Wille-Jørgensen P, Borris L, Jørgensen LN, Hauch O, Lassen MR, Nehen AM, et al. Phlebography as the gold standard in thromboprophylactic studies? A multicenter interobserver variation study. *Acta Radiol.* 1992 Jan;33(1):24-8.
1076. Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology.* 1990 Nov;177(2):503-5.
1077. AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA. Prospective study of safety of lower extremity phlebography with nonionic contrast medium. *Am J Surg.* 1996 Feb;171(2):255-60.
1078. Berge T, Bergqvist D, Efsing HO, Hallböök T, Lindblad B, Lindhagen A. Complications of phlebography: a randomised comparison between an ionic and a non-ionic contrast medium. *Clin Radiol.* 1981 Sep;32(5):595-8.
1079. Karande GY, Hedgrie SS, Sánchez Y, Balian V, Mishra V, Ganguli S, Prabhakar AM. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016 Dec;6(6):493-507.
1080. Baldt MM, Zontsich T, Stümpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, Mostbeck GH. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology.* 1996 Aug;200(2):423-8.
1081. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, Chu PH, Ng CJ. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging.* 2004 Nov-Dec;28(6):439-44.
1082. Kim T, Murakami T, Hori M, Kumano S, Sakon M, Nakamura H. Efficacy of multi-slice helical CT venography for the diagnosis

of deep venous thrombosis: comparison with venous sonography. *Radiat Med.* 2004 Mar-Apr;22(2):77-81.

1083. Chang MJ, Song MK, Kyung MG, Shin JH, Chang CB, Kang SB. Incidence of deep vein thrombosis before and after total knee arthroplasty without pharmacologic prophylaxis: a 128-row multidetector CT indirect venography study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 31;19(1):274.
1084. Reichert M, Henzler T, Krissak R, Apfalter P, Huck K, Buesing K, et al. Venous thromboembolism: additional diagnostic value and radiation dose of pelvic CT venography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2011 Oct;80(11):50-3.
1085. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Nov; 189(5):1071-6.
1086. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2007 Jan;17(1):175-81.
1087. Mendichovszky IA, Priest AN, Bowden DJ, Hunter S, Joubert I, Hilborne S, et al. Combined MR direct thrombus imaging and non-contrast magnetic resonance venography reveal the evolution of deep vein thrombosis: a feasibility study. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2326-32.
1088. Arnoldussen C, Strijkers R, Lambregts D, Lahaye M, de Graaf R, Wittens C. Feasibility of identifying deep vein thrombosis characteristics with contrast enhanced MR-Venography. *Phlebology.* 2014 May;29(1)(suppl):119-24.
1089. Gehl HB, Bohndorf K, Günther RW. [MR-angiography (MRA) in deep leg and pelvic venous thrombosis: a comparison with phlebography]. *Rofo.* 1990 Dec; 153(6):654-7. German.

Pregunta 41: ¿Cuál es la modalidad de imagen óptima para el diagnóstico de embolia pulmonar (EP) después de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: los avances en imágenes han resultado en una mayor capacidad para visualizar émbolos en los pulmones, algunos de los cuales pueden ser clínicamente no significativos e incluso pueden no ser una verdadera EP. El estándar de oro para el diagnóstico de EP sigue siendo la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC).

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,07%; en desacuerdo: 0,00%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y EP en pacientes sometidos a cirugía está bien establecido. En el contexto de la cirugía ortopédica, los pacientes que se someten a un reemplazo total de cadera/rodilla electivo se consideran de mayor riesgo para desarrollar tromboembolismos venosos (TEV). La manifestación de TEV en estos pacientes incluye TVP y EP subsiguiente que puede ser fatal. Antes de la movilización rápida postoperatoria de los pacientes, algunas estimaciones históricas han encontrado una incidencia de TVP sin profilaxis entre el 40 y el 84% de los pacientes después de artroplastia total de rodilla (ATR), y alrededor del 39-74%

para pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (ATC)⁽¹⁰⁹⁰⁾. Con el paso de los años, se han establecido directrices para la prevención de los TEV. Estas incluyen medidas tales como prevención del TEV con anticoagulación efectiva pre- y postoperatoria, medidas más conservadoras como la movilización postoperatoria agresiva, medias de compresión neumática y herramientas para identificar pacientes de alto riesgo⁽¹⁰⁹¹⁾. A pesar de esto, el National Institute of Health (NIH) proyecta que el número de pacientes que necesitan una artroplastia articular y, en consecuencia, el número de complicaciones tromboembólicas están en aumento⁽¹⁰⁹²⁾.

En el pasado, el estándar de oro para el diagnóstico de EP era el escáner de ventilación-perfusión (V/P) bidimensional. Sostman *et al.*⁽¹⁰⁹³⁾ estimaron que la sensibilidad y la especificidad de un escáner de V/P, cuando se utiliza para diagnosticar la EP, rondan el 77,4 y el 97,7%, respectivamente. Sin embargo, en el ensayo clínico *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis I (PIOPED)*, mostraron que las imágenes de V/P informaron un resultado incierto de probabilidad de EP en el 65% de los casos de EP confirmados, lo que indica que una exploración V/P no era un método diagnóstico confiable⁽¹⁰⁹⁴⁾. Parvizi *et al.*⁽¹⁰⁹⁵⁾ mostraron que, durante su periodo de estudio de 5 años, la incidencia de EP aumentó del 0,21% cuando se usaron exploraciones V/P a 0,98% con la TC espiral y alcanzó un máximo de 1,72% con la introducción de la TC con detectores múltiples. Nuevas técnicas como la APTC de fila de detectores múltiples demostraron ser más sensibles para detectar EP. La APTC también ha demostrado tener una excepcionalmente alta especificidad para el diagnóstico de EP. El ensayo *PIOPED II* estimó que la APTC tenía una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%⁽¹⁰⁹⁶⁾. A pesar de haber sido introducida en 1998, en 2006 varias instituciones documentaron un aumento de 7 a 13 veces en la utilización de APTC⁽¹⁰⁹⁷⁻¹¹⁰⁰⁾, considerándose ahora el estándar de oro para el diagnóstico de EP. Parvizi *et al.*⁽¹⁰⁹⁵⁾ también sugirieron que las técnicas de imagen más avanzadas, como la APTC, han llevado a un aumento en la incidencia de EP no clínicamente significativa. En otras palabras, han provocado un aumento en la detección de anomalías que no son dañinas y que no provocan un aumento de la morbilidad o la mortalidad.

Investigadores anteriores han examinado tendencias en la incidencia de EP antes y después de la introducción de la APTC. Se observó un aumento del 81% en la incidencia de EP sin aumento significativo de la mortalidad. Además, hubo un 7% de aumento de las complicaciones secundarias a la anticoagulación⁽¹¹⁰¹⁾. El sobrediagnóstico de EP que resulta en daños innecesarios a los pacientes que están anticoa-

gulos para EP no clínicamente significativa es un problema clínico importante. Ranji *et al.* informaron que el 25,4% de sus pacientes tuvieron hallazgos de APTC falsos positivos y posteriormente fueron tratados con anticoagulantes⁽¹⁰²⁾. Otro beneficio de la APTC es que puede identificar la ubicación de los émbolos dentro de las arterias pulmonares. Algunos estudios han demostrado que el tamaño y la ubicación (central frente a segmentaria o subsegmentaria) de los coágulos se correlaciona con la gravedad clínica. Auer *et al.*⁽¹⁰⁹⁷⁾ afirmaron que los pacientes con EP central era más probable que requirieran una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tuvieron tasas más altas de mortalidad a 30 días. Además, los autores de otro estudio propusieron que los émbolos subsegmentarios no son clínicamente significativos incluso cuando se dejan sin tratar⁽¹⁰³⁾. Sin embargo, Valle *et al.* encontraron que no hay asociación entre la localización de la EP y la gravedad clínica (empleando el índice de gravedad de EP)⁽¹⁰⁴⁾.

Los resultados en pacientes con TEV han mejorado significativamente en las últimas 2 décadas. A pesar de un aumento reciente en la incidencia de TVP y EP después de procedimientos ortopédicos, estudios recientes han demostrado que la morbilidad secundaria a estos trastornos se encuentra en mínimos históricos⁽¹⁰⁹⁵⁾. Esto es debido a las guías internacionales establecidas sobre la optimización preoperatoria y la estratificación del riesgo de los pacientes sometidos a cirugía⁽¹⁰⁵⁾. Además, nuestra capacidad para diagnosticar eficazmente a los pacientes con EP ha aumentado sustancialmente desde la incorporación mundial de la TC. Ahora sabemos que las modalidades de imágenes comúnmente utilizadas, como las exploraciones V/P, no son confiables como se creía anteriormente. Con los constantes avances en imágenes médicas, debemos garantizar el uso juicioso de imágenes avanzadas. Actualmente, la APTC parece ser la modalidad de imagen más precisa y eficaz para el diagnóstico de sospecha de EP. Dados los riesgos que representan para los pacientes que reciben anticoagulación con émbolos clínicamente no significativos, se recomienda el uso prudente de la APTC solo en pacientes con alta sospecha clínica o alta probabilidad pretest de EP.

Saad Tarabichi, Eric B. Smith

Referencias

1090. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Aug;82(6):795-800.
1091. Flevas DA, Megaloiakononimos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-48.

1092. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jul;87(7):1487-97.
1093. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):941-6.
1094. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
1095. Parvizi J, Smith EB, Pulido L, Mamelak J, Morrison WB, Purtill JJ, Rothman RH. The rise in the incidence of pulmonary embolus after joint arthroplasty: is modern imaging to blame? *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Oct;463(463):107-13.
1096. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Jun;8(3):225-43.
1097. Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gönen M, Gonsalves J, Schwartz L, et al. Use of helical CT is associated with an increased incidence of postoperative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli. *J Am Coll Surg.* 2009 May;208(5):871-8;discussion:878-80.
1098. Donohoo JH, Mayo-Smith WW, Pezzullo JA, Egglin TK. Utilization patterns and diagnostic yield of 3421 consecutive multidetector row computed tomography pulmonary angiograms in a busy emergency department. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 May-Jun;32(3):421-5.
1099. Weir ID, Drescher F, Cousin D, Fraser ET, Lee R, Berman L, et al. Trends in use and yield of chest computed tomography with angiography for diagnosis of pulmonary embolism in a Connecticut hospital emergency department. *Conn Med.* 2010 Jan;74(1):5-9.
1100. Wittram C, Meehan MJ, Halpern EF, Shepard JAO, McCloud TC, Thrall JH. Trends in thoracic radiology over a decade at a large academic medical center. *J Thorac Imaging.* 2004 Jul;19(3):164-70.
1101. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011 May 9;171(9):831-7.
1102. Ranji SR, Shojania KG, Trowbridge RL, Auerbach AD. Impact of reliance on CT pulmonary angiography on diagnosis of pulmonary embolism: a Bayesian analysis. *J Hosp Med.* 2006 Mar;1(2):81-7.
1103. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010 Aug;8(8):1716-22.
1104. Gonzalez Della Valle A, Blanes Pérez A, Lee YY, Saboeiro GR, Konin GP, Endo Y, et al. The Clinical Severity of Patients Diagnosed With an In-Hospital Pulmonary Embolism Following Modern, Elective Joint Arthroplasty Is Unrelated to the Location of Emboli in the Pulmonary Vasculature. *J Arthroplasty.* 2017 Apr;32(4):1304-9.
1105. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3)(Suppl):338S-400S.

Pregunta 42: ¿Los defectos de llenado de la arteria pulmonar observados en las imágenes transversales del pulmón siempre representan una embolia pulmonar (EP)?

Respuesta/Recomendación: los defectos del llenado arterial pulmonar observados en los estu-

dios de imágenes transversales no siempre son indicativos de EP. Hay varias condiciones que pueden conducir a defectos de llenado arterial en estudios de imágenes transversales como neoplasia primaria de arteria pulmonar (AP), compromiso vascular pulmonar relacionado con la enfermedad de IgG4, enfermedad de Behçet, arteritis de Takayasu (AT), síndrome de Hughes-Stovin (SHS) y artefacto de racha de la arteria pulmonar.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 90,95%; en desacuerdo: 0,48%; abstención: 8,57% (consenso fuerte).

Justificación: la causa más común de defectos de llenado de la AP en una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC) o resonancia magnética (RM) es el tromboembolismo pulmonar. Sin embargo, no es infrecuente que la presentación de este hallazgo no se asocie a una EP. Dadas las altas tasas de morbilidad y mortalidad, el diagnóstico oportuno es fundamental. Las etiologías inusuales o más raras deben ser consideradas cuando las manifestaciones clínicas y los hallazgos de imagen son inconsistentes.

Los estudios de APTC y RM se han convertido en los principales métodos para el diagnóstico de EP, reemplazando en gran medida los métodos de elección previos como la angiografía pulmonar o escaneos de ventilación-perfusión (V/P). Los nuevos métodos son menos invasivos, más rápidos y menos costosos^(1106,1107). Un defecto de llenado arterial pulmonar es el principal hallazgo en la APTC que puede ser indicativo de EP, con una sensibilidad reportada del 83-91% y una especificidad del 89-96%^(1108,1109). Sin embargo, hay otras condiciones clínicas que pueden presentarse con hallazgos similares en la APTC (defecto de llenado intraluminal), imitando la EP, y pueden llevar a un diagnóstico y posiblemente a una intervención médica inapropiados. Algunas de las condiciones que pueden causar los defectos del llenado incluyen neoplasia arterial pulmonar primaria, compromiso vascular pulmonar relacionado con la enfermedad de IgG4, enfermedad de Behçet, AT, SHS y artefacto de racha de la arteria pulmonar. La EP es la tercera afección cardiovascular más común, con alta tasa de mortalidad y morbilidad, después de la enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular⁽¹¹⁰⁹⁾. El trombo fresco en la EP aguda está formado por glóbulos rojos y las plaquetas que se unen en una malla de fibrina, esto se presenta en la APTC como un defecto de llenado que conduce a estenosis total o parcial del lumen.

Neoplasias arteriales pulmonares primarias: son una condición poco común. La patología en la mayoría de los casos es un sarcoma de la AP (SAP), que

tiene mal pronóstico. En la APTC, el SAP también se manifiesta como un defecto de llenado que se asemeja a una EP aguda. Hay hallazgos específicos en la APTC que pueden ayudar a diferenciar el SAP de la EP, incluido un defecto de llenado que implica toda la AP o una de sus ramas principales, el margen proximal del defecto de repleción con el “signo lobulado” y la apariencia de uva de la AP distal y un defecto de llenado con realce heterogéneo⁽¹¹¹⁰⁾. Un angiograma por RM puede ser muy útil cuando se sospecha SAP.

Enfermedad de IgG4 de la AP: esta es una condición autoinmune que resulta de la inflamación fibrótica crónica. Los principales hallazgos de la enfermedad de IgG4 de la AP incluyen defectos de llenado masivos sin realce o aneurisma de la AP en la APTC. El diagnóstico definitivo de la enfermedad de IgG4 de la AP solo es posible con una biopsia quirúrgica intratorácica^(1111,1112).

AT: la AT es una enfermedad inflamatoria idiopática que afecta a grandes vasos como la aorta y la AP. Los estudios informaron compromiso de la AP en aproximadamente el 63,3% de los casos⁽¹¹¹³⁾. Cuando hay afectación aislada de la AP, estenosis de vasos o la oclusión completa de la AP, imita a una EP^(1114,1115). Una forma de distinguir la AT de la EP es que en las imágenes de la APTC posmejoradas, un “signo del doble anillo” se puede ver en pacientes con AT, lo que resulta del engrosamiento mural arterial⁽¹¹¹⁴⁾. La RM es la modalidad de imagen alternativa que puede ayudar a diferenciar la AT de la EP.

Enfermedad de Behçet: la enfermedad de Behçet es un síndrome idiopático caracterizado por vasculitis y úlceras recurrentes de los órganos orales y mucosa genital, con uveítis recidivante⁽¹¹¹⁶⁾. Puede verse afectación vascular en el 5-30% de los casos⁽¹¹¹⁷⁾. Los aneurismas son el hallazgo más frecuente cuando hay afectación vascular. El aneurisma de la AP es el hallazgo más común (en hasta el 10% de los casos) y tiende a ser múltiple y bilateral⁽¹¹¹⁸⁾. En la trombosis pulmonar del aneurisma se forma un defecto de llenado parcial o completo *in situ* que se asemeja a la EP.

SHS: el SHS es un trastorno raro con una etiología desconocida⁽¹¹¹⁹⁾. Se caracteriza por múltiples aneurismas de la AP y/o de las arterias bronquiales, así como trombosis venosa profunda (TVP); sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Behçet, no tiene afectación mucocutánea⁽¹¹²⁰⁾. Los defectos de llenado de la AP se pueden ver en la APTC de pacientes con SHS y debe diferenciarse de los eventos de EP.

Artefacto de racha arterial pulmonar: enfermedades pulmonares crónicas como tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial y bronquiectasias, así como condiciones como estenosis pulmonar venosa, derivación arterial sistémica-AP e hipertensión pulmonar pueden afectar la hemodinamia de la AP y cau-

sar un artefacto de racha, que podría imitar un defecto del rellenado de la AP. Es importante tener en cuenta el historial médico anterior de los pacientes al interpretar los resultados de la APTC. Usando una fase dual en protocolo de escaneo, un defecto de llenado en la fase temprana con contraste mejorado, que se resuelve en la fase tardía, sugiere fuertemente un artefacto de racha en la AP en lugar de un evento de EP.

Los estudios APTC y RM son herramientas confiables para diagnosticar eventos de EP con una alta precisión⁽¹⁰⁸⁾. Sin embargo, los falsos positivos y falsos negativos no son infrecuentes. La presencia de un defecto en el rellenado no siempre es confirmatorio de EP. Otras pruebas diagnósticas, así como los antecedentes médicos, son necesarios para confirmar el diagnóstico, especialmente cuando hay una preocupación por una de las condiciones antes mencionadas.

Alisina Shahi, Mary K. Mulcahey, Emmanuele Thienpont

Referencias

1106. Subramaniam RM, Blair D, Gilbert K, Sleight J, Karalus N. Computed tomography pulmonary angiogram diagnosis of pulmonary embolism. *Australas Radiol*. 2006 Jun;50(3):193-200.
1107. Pond GD, Oviatt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology*. 1983 May;147(2):345-50.
1108. Qanadli SD, Jajam ME, Mesurrolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000 Nov;217(2):447-55.
1109. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*. 1995 Jan;107(1)(Suppl):35-95.
1110. Liu M, Luo C, Wang Y, Guo X, Ma Z, Yang Y, Zhang T. Multiparametric MRI in differentiating pulmonary artery sarcoma and pulmonary thromboembolism: a preliminary experience. *Diagn Interv Radiol*. 2017 Jan-Feb;23(1):15-21.
1111. Zhou Y, Shao L, Ruan W, Jin J, Xu H, Ying K, Wu X. Pulmonary vascular involvement of IgG4-related disease: Case series with a PRISMA-compliant systemic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14437.
1112. Deng H, Zhao S, Yue Y, Liu Y, Xu Y, Qian J, et al. IgG4-related disease of pulmonary artery causing pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10698.
1113. Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, Jin ZY, Zhang LJ, Lu GM. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):e1282-92.
1114. Hur JH, Chun EJ, Kwag HJ, Yoo JY, Kim HY, Kim JJ, Lee KW. CT Features of Vasculitides Based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. *Korean J Radiol*. 2017 Sep-Oct;18(5):786-98.
1115. Kücürek M, Öncel CR, Uçar M, Yıldırım AB, Yıldızeli B. Pulmonary Endarterectomy For Large Vessel Pulmonary Arteritis Mimicking Chronic Thromboembolic Disease. *Arch Rheumatol*. 2015 Nov 2;31(1):98-101.
1116. Bajjouk S, Bouchaar M, Bouazza M, Haddougui S, Reda K, Oubaz A. Frosted branch angitis in Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol*. 2021 Nov;44(9):1456.
1117. Owlia MB, Mehrpoor G. Behçet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN Pharmacol*. 2012;2012:760484.
1118. Marzban M, Mandegar MH, Karimi A, Abbasi K, Movahedi N, Navabi MA, et al. Cardiac and great vessel involvement in "Behçet's disease". *J Card Surg*. 2008 Nov-Dec;23(6):765-8.
1119. Khalid U, Saleem T. Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Apr 13;6:15.
1120. Ketchum ES, Zamanian RT, Fleischmann D. CT angiography of pulmonary artery aneurysms in Hughes-Stovin syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Aug;185(2):330-2.

Pregunta 43: ¿Todos los émbolos detectados en imágenes transversales del pulmón conducen al mismo grado de compromiso de oxigenación (hipoxia)?

Respuesta/Recomendación: si bien la evidencia actual sugiere que no todos los émbolos detectados en imágenes del pulmón dan como resultado el mismo grado de hipoxia, la evidencia es contradictoria con respecto a la asociación entre el tamaño y la ubicación de los émbolos con el grado de hipoxia del paciente. Los proveedores deben seguir arriesgándose al estratificar a los pacientes con embolia pulmonar (EP) aguda por estado hemodinámico y disfunción ventricular derecha de acuerdo con las guías de la European Society of Cardiology (ESC) de 2019 y las de la American Society of Hematology (ASH) de 2020 para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV).

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,20%; en desacuerdo: 0,98%; abstención: 6,83% (consenso fuerte).

Justificación: la EP aguda representa un problema médico común y potencialmente mortal para muchos pacientes en todo el mundo⁽¹¹²⁾. Las directrices actuales de la ESC de 2019 y de la ASH de 2020 para el manejo del TEV recomiendan la estratificación del riesgo para pacientes con EP según el estado hemodinámico, la disfunción ventricular derecha y ciertos marcadores de laboratorio^(112,113). Sin embargo, la popularidad de la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC) como la prueba diagnóstica de primera línea para la EP ha conducido a un creciente cuerpo de investigación que intentaba correlacionar las características de los émbolos vistas en imágenes con los resultados y el pronóstico del paciente^(112,115).

Una gran cantidad de literatura ha descrito la correlación entre aumento de la hipoxia, clínicamente descrita como presión parcial de oxígeno (PaO₂), porcentaje de saturación de oxígeno (SpO₂), gradiente de oxígeno alveoloarterial (AA) y empeoramiento de los resultados después de la EP, a pesar de que estas medidas tienen baja sensibilidad para el diagnóstico⁽¹¹²⁶⁻¹¹³⁰⁾. En herramientas de pronóstico establecidas, como el Pulmonary Embolism Severity

Index (PESI), la disminución de la PaO_2 a la presentación inicial es un predictor de mayor mortalidad a los 30 días después de una EP aguda^(1131,1132). Se ha descrito ampliamente que la hipoxemia de una EP aguda resulta del desajuste de ventilación/perfusión y de la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, mientras que los contribuyentes menores a la hipoxemia incluyen insuficiencia ventricular derecha, pérdida del surfactante y liberación de sustancias vasoconstrictoras en la cercanía de la embolia^(1129,1130,1133,1134).

Muchos estudios han intentado correlacionar la enfermedad pulmonar con las características del émbolo y los parámetros de hipoxia clínica, dada la correlación de estos últimos con la mortalidad después de la EP. La mayoría de las investigaciones utilizan índices validados de “puntuación de coágulos”, como la puntuación de Qanadli, que requiere un radiólogo especialista para incorporar hallazgos del tamaño y la ubicación del coágulo en las imágenes para crear una puntuación del “índice de obstrucción”⁽¹¹³⁵⁾. Es de destacar que, si bien los hallazgos son mixtos en cuanto a si el índice obstructivo de la embolia es un predictor independiente de la mortalidad por EP, muchos estudios, incluido un metaanálisis de 2013, no muestran correlación entre el índice obstructivo de la embolia y la mortalidad^(1133,1135-1143).

Algunos estudios retrospectivos recientes encontraron que el aumento del Pulmonary Artery Obstructive Index (PAOI) en la APTC inicial se asoció con un aumento de los gradientes de AA, un empeoramiento de la PaO_2 , una SpO_2 más baja y una presión parcial de dióxido de carbono más baja (PaCO_2)⁽¹¹³⁴⁻¹¹⁴⁷⁾. Otros estudios, sin embargo, no llegaron a las mismas conclusiones. En otras 3 series retrospectivas recientes, Lerche *et al.* y Rodríguez *et al.* no encontraron asociación entre la carga de coágulos o el índice de obstrucción y los valores de PaO_2 , mientras que otro estudio de Nakada *et al.* no encontró asociación entre el volumen del émbolo y la PaO_2 ⁽¹¹⁴⁸⁻¹¹⁵⁰⁾.

Investigaciones posteriores han intentado comprender la asociación entre la ubicación del émbolo y las medidas de oxigenación del paciente. Si bien 2 estudios recientes encontraron que émbolos centrales y émbolos proximales se asociaron con menor PaO_2 y gradientes de AA más altos en pacientes en comparación con émbolos distales y periféricos, otro estudio no encontró correlación entre la localización del vaso del trombo y los parámetros de oxigenación⁽¹¹⁵¹⁻¹¹⁵³⁾.

Curiosamente, Pulido *et al.*, en un estudio de 13.133 pacientes, encontraron que no hay correlación entre el tamaño y la ubicación de la EP con la severidad de la hipoxia⁽¹¹⁵⁴⁾. Los resultados mixtos de estos estudios refuerzan la idea de que, si bien no todos los

émbolos parecen dar como resultado el mismo grado de hipoxia, la asociación no está bien comprendida. Se están realizando más estudios prospectivos y más metaanálisis son necesarios antes de que se puedan sacar más conclusiones.

Tyler J. Humphrey, Geno J. Merli,
Stavros V. Konstantinides, Hany S. Bedair

Referencias

1121. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976-90.
1122. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.
1123. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
1124. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.
1125. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Gallè N, Pruszczyk P, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315.
1126. Ozsü S, Abul Y, Yilmaz I, Ozsü A, Öztuna F, Bulbul Y, Özlü T. Prognostic significance of $\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2$ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2012 Apr;6(2):104-11.
1127. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Ho WC, Chung CM. Prognostic role of alveolar-arterial oxygen pressure difference in acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2006 Dec;70(12):1611-6.
1128. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al.; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1383-9.
1129. Bircan A, Karadeniz N, Özden A, Cakir M, Varol E, Oyar O, Ozyaydin M. A simple clinical model composed of ECG, shock index, and arterial blood gas analysis for predicting severe pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Apr;17(2):188-96.
1130. Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1023-41.
1131. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res*. 2012 Dec 4;13:111.
1132. Agrawal N, Ramegowda RT, Patra S, Hegde M, Agarwal A, Kolhari V, et al. Predictors of inhospital prognosis in acute pulmonary embolism: keeping it simple and effective! *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jul; 25(5):492-500.
1133. Furlan A, Aghayev A, Chang CCH, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):283-93.
1134. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Niimi H, Nakajima Y. Quantification of thin-section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1272-9.
1135. Ceylan N, Tasbakir S, Bayraktaroglu S, Cok G, Simsek T, Duman S, Savas R. Predictors of clinical outcome in acute pulmonary em-

- bolism: Correlation of CT pulmonary angiography with clinical, echocardiography and laboratory findings. *Acad Radiol.* 2011 Jan;18(1):47-53.
1136. Furlan A, Patil A, Park B, Chang CCH, Roberts MS, Bae KT. Accuracy and reproducibility of blood clot burden quantification with pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Mar;196(3):516-23.
1137. Ghaye B, Ghuyens A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology.* 2006 Jun;239(3):884-91.
1138. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, Giri J, Channick R, Rodríguez-López J, et al. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol.* 2017 Mar 1;119(5):802-7.
1139. Ghuyens A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, D'Orio V. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2005 Nov;60(11):956-61.
1140. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2015 Jul;128(7):747-59.e2.
1141. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lipmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med.* 2011 Nov;39(11):2413-8.
1142. Soares TH, de Bastos M, de Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, de Paula LF, et al. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Jan;24(1):64-70.
1143. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013 Dec;11(12):2092-102.
1144. Karakayali O, Yilmaz S, Ertok I, Çelik GK, Pamukcu G, Yiğit Y, et al. Correlation of alveolar-arterial gradient with Computed Tomography Pulmonary Artery Obstruction index in acute Pulmonary Embolism. *Cumhuriyet Med J.* 2016;38(4):305-14.
1145. Metafratzis ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantinopoulos SH, Katsaraki A, Efremidis SC. Acute pulmonary embolism: correlation of CT pulmonary artery obstruction index with blood gas values. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jan;186(1):213-9.
1146. Sen HS, Abakay Ö, Cetinckmak MG, Sezgi C, Yilmaz S, Demir M, et al. A single imaging modality in the diagnosis, severity, and prognosis of pulmonary embolism. *Biomed Res Int.* 2014;2014:470295.
1147. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018 Jan;26(1):38-43.
1148. Lerche M, Bailis N, Akritidou M, Meyer HJ, Surov A. Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2019 Apr 28;8(5):E584.
1149. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, Delgado A, Moreira D, Ferreira Dos Santos L, et al. [Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: quantifying the cause and clarifying the consequences]. *Rev Port Cardiol.* 2012 Nov;31(11):687-95. Portuguese.
1150. Nakada K, Okada T, Osada H, Honda N. Relation between pulmonary embolus volume quantified by multidetector computed tomography and clinical status and outcome for patients with acute pulmonary embolism. *Jpn J Radiol.* 2010 Jan;28(1):34-42.
1151. Alonso Martínez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *N Am J Med Sci.* 2016 Mar;8(3):134-42.
1152. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Sandset PM. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. *J Intern Med.* 2007 Jan;261(1):74-81.
1153. Irmak I, Sertçelik Ü, Öncel A, Er B, İnam G, Durhan G, et al. Correlation of thrombosed vessel location and clot burden score with severity of disease and risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol.* 2020 Oct;24(4):247-53.
1154. Pulido L, Grossman S, Smith EB, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J, Rothman RH. Clinical presentation of pulmonary embolus after total joint arthroplasty: do size and location of embolus matter? *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2010 Apr;39(4):185-9.

Pregunta 44: ¿Existe una asociación entre la embolia pulmonar (EP) y la hipertensión pulmonar secundaria después de una cirugía ortopédica mayor?

Respuesta/Recomendación: la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) está fuertemente asociada con previa; sin embargo, esta asociación no ha sido explorada adecuadamente después de un tratamiento o una cirugía ortopédica importantes. Dado que la EP es una complicación conocida después de una cirugía ortopédica y la incidencia de HPTEC después de la EP es de entre 0,1 y 9,1%, se debe considerar la evaluación de HPTEC después de una EP posquirúrgica para permitir un tratamiento temprano, particularmente la endarterectomía pulmonar (EAP), para prevenir secuelas agudas y mortalidad.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 88,78%; en desacuerdo: 2,93%; abstención: 8,29% (consenso fuerte).

Justificación: las cirugías ortopédicas mayores conllevan un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y EP⁽¹⁵⁵⁾. Las estimaciones sugieren que en la era contemporánea alrededor del 4,7% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor desarrollará TEV sintomático sin profilaxis⁽¹⁵⁶⁾. Las cirugías ortopédicas mayores con mayor riesgo de TEV incluyen la artroplastia total de rodilla (ATR), la artroplastia total de cadera (ATC) y la cirugía de fractura de cadera. El riesgo de TEV es más alto en las primeras 2 semanas después de la operación, pero se puede extender durante 3 meses después de la operación, al igual que con otras cirugías⁽¹⁵⁷⁾. La EP aguda, una obstrucción de una arteria pulmonar o sus ramas por un trombo embólico o *in situ*, es potencialmente mortal y puede resultar en complicaciones crónicas con mal pronóstico⁽¹⁵⁷⁾. La supuesta relación entre la TVP (particularmente TVP proximal) y la EP ha dado lugar a que la profilaxis frente a los trombos se convierta en el tratamiento estándar después de intervenciones ortopédicas mayores⁽¹⁵⁸⁾. Las consecuencias a largo plazo asociadas con la EP incluyen TEV recurrente,

síndrome postrombótico y HPTEC^(1159,1161). La HPTEC es una complicación tardía poco frecuente de la EP, en pacientes que no restablecen la perfusión normal de la arteria pulmonar y puede presentarse con disnea incapacitante, tanto en reposo como con esfuerzo⁽¹¹⁶²⁾. La HPTEC puede ocurrir después de una sola EP sintomática recurrente o como complicación de EP sintomática⁽¹¹⁶³⁾. Después de 3 meses de anticoagulación adecuada, el diagnóstico se puede hacer si se cumplen los siguientes criterios: 1) defectos de perfusión no coincidentes en la gammagrafía de ventilación/perfusión o signos radiológicos específicos de HPTEC en angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC); y 2) la presión en cuña media de la arteria pulmonar > 25 mmHg y la presión capilar pulmonar < 15 mmHg en angiografía pulmonar.

La HPTEC es clasificada clínicamente dentro del grupo 4 de hipertensión pulmonar (HP) y patológicamente se distingue por la obstrucción arterial pulmonar por trombo fibrótico organizado, el desarrollo de enfermedad de vaso pequeño y la remodelación vascular aberrante resultante^(1164,1165). Existe evidencia significativa que respalda el vínculo específico entre TEV y HPTEC. La incidencia acumulada notificada de HPTEC oscila entre el 0,1 y el 9,1%, en los primeros 2 años después de un evento de EP sintomática⁽¹¹⁶⁶⁻¹¹⁶⁹⁾. Un gran estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico europeo informó antecedentes de TEV en casi el 70% de los pacientes con HPTEC en comparación con solo el 11% de los pacientes con HP no tromboembólica⁽¹¹⁷⁰⁾. Otro gran estudio de casos y controles a través del registro de HPTEC informó una relación más fuerte, siendo el riesgo de HPTEC mayor en aquellos con historia clínica de TEV en comparación con aquellos sin historia de TEV –odds ratio (OR): 49,01; $p < 0,0001$ ⁽¹¹⁷¹⁾. Sin embargo, ninguno de estos estudios incluyó un gran número de pacientes posquirúrgicos o pacientes traumáticos. Las discrepancias en la incidencia notificada de HPTEC son atribuibles a síntomas inespecíficos o ausentes en los primeros estadios de HPTEC, que conducen a diagnósticos tardíos o perdidos (la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 14 meses), dificultad para discriminar los síntomas de la EP aguda de la HPTEC preexistente, infrautilización de las exploraciones de perfusión y de ventilación recomendadas por las guías para la detección y diferentes estándares de práctica entre países y regiones⁽¹¹⁷²⁾. La encuesta de Osiris es una herramienta actualmente en desarrollo para predecir el riesgo de desarrollar HPTEC. En un gran estudio longitudinal prospectivo de cohortes de 1.191 pacientes consecutivos con EP en hospitales españoles, la sensibilidad de la prueba fue del 85% –intervalo de confianza (IC) del 95%: 67,5-94-, la

especificidad fue del 91% (IC 95%: 89-93) y el valor predictivo negativo fue del 99,4% (IC 95%: 98,4-99,8); sin embargo, más estudios y la validación de la encuesta aún son necesarios⁽¹¹⁷³⁾.

Se han identificado varios factores de riesgo relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento para el desarrollo de HPTEC. La EP grande, persistente, idiopática y particularmente recurrente, así como defectos de perfusión más grandes, están fuertemente asociados con HPTEC^(1159,1163,1170,1174). La obstrucción vascular pulmonar residual a los 6 meses de la EP inicial era un factor de riesgo independiente tanto para TEV recurrente como para HPTEC⁽¹¹⁷⁵⁾. Otros factores de riesgo potencial informados incluyen terapia de reemplazo hormonal de tiroides en curso, mayor de 60 años, malignidad subyacente e inflamación o infecciones incluyendo osteomielitis y enfermedad intestinal inflamatoria^(1159,1170,1174,1176). Los factores de riesgo tradicionales de TEV, como la terapia con estrógenos o la edad avanzada, no se han asociado con HPTEC⁽¹¹⁶⁰⁾. Los informes sobre la asociación de HPTEC con trombofilia subyacente han sido mixtos⁽¹¹⁷⁷⁾. Además, múltiples estudios informaron que la anticoagulación subterapéutica no era un factor de riesgo para HPTEC; sin embargo, el enfoque de la anticoagulación en estos estudios eran los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes más nuevos aún no han sido significativamente estudiados^(1178,1179).

La progresión natural de la HPTEC es la insuficiencia cardíaca derecha, con una esperanza de vida reducida y un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca^(1167,1172). Un estudio informó una mortalidad anual del 6,0%⁽¹¹⁸⁰⁾. La identificación temprana de HPTEC es crítica, ya que es el único subgrupo de HP que potencialmente puede curarse quirúrgicamente a través de EAP⁽¹¹⁸¹⁾. Otro estudio encontró un retraso considerable (mediana de 21 meses) en el diagnóstico de HPTEC después de EP aguda y que el TEV recurrente fue un predictor de un retraso mayor que ha tenido un efecto perjudicial sobre el pronóstico del paciente y la utilización de la asistencia sanitaria⁽¹¹⁸²⁾. Los candidatos no quirúrgicos se consideran para terapias médicas dirigidas a la HP. Sin embargo, la alta utilización de la atención médica ha sido reportada en estos pacientes también, con costos atribuidos en gran parte a medicamentos caros dirigidos a la HP⁽¹¹⁸⁰⁾. Se recomienda anticoagulación de por vida en todos los pacientes con HPTEC, independientemente de si se realiza EAP, para prevenir la EP recurrente⁽¹¹⁷²⁾.

En conclusión, esta revisión informó sobre la HPTEC como una complicación tardía no reconocida de la EP que ocurre dentro de los 2 años del diagnóstico inicial. Si bien la prevención de la EP recurrente a través de la anticoagulación inicial y a largo

plazo es importante, no encontramos ninguna evidencia de asociación entre el tipo o la duración de la anticoagulación y la incidencia de HPTEC. Este grupo de delegados no encontramos ninguna evidencia de un vínculo específico entre las principales cirugías ortopédicas y HPTEC. Sin embargo, hay registros activos y un ensayo clínico longitudinal prospectivo en curso usando *The United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Protocol for a Prospective, Longitudinal Study* que puede arrojar más luz sobre estos temas en los próximos años y podrá proporcionar la información necesaria para realizar un análisis de decisión formal ayudando en la toma de decisiones dentro de la ortopedia en el futuro⁽ⁿ⁸³⁾.

Mohammad S. Abdelaal, Amar H. Kelkar,
Anita Rajasekhar, Peter F Sharkey

Referencias

1155. Saleh J, El-Orthmani MM, Saleh KJ. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. *Orthop Clin North Am.* 2017 Apr; 48(2):127-35.
1156. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1157. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801915.
1158. Tritschler T, Kraaijijsel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018 Oct 16;320(15):1583-94.
1159. Konstantinides SV. Detection and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Still a lot of homework to do. *Hellenic J Cardiol.* 2018 Jan-Feb;59(1):24-5.
1160. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):351-60.
1161. Klok FA, Huisman MV. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med.* 2010 Sep;68(9):347-51.
1162. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 29;26(143):160121.
1163. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2257-64.
1164. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 29;26(143):160112.
1165. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin.* 2016 Aug;34(3):435-41.
1166. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013 Feb;41(2):462-8.
1167. Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, Maly J, Elias P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Mar;160(1):125-9.
1168. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, Yang Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis.* 2018 Aug;10(8):4751-63.
1169. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2015 Nov; 7(11):1927-38.
1170. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):325-31.
1171. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):83-91.
1172. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):903-75.
1173. Otero-Candelera R, Lobo-Beristain JL, López-Reyes R, Fernández-Capitán C, Jiménez-Castro D, Alfonso-Imizcoz M, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from a Longitudinal Prospective Cohort (Osiris Study). Available at: <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension-results-from-a-longitudinal-prospective-cohort-osiris-study/>.
1174. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018 Apr;164:145-9.
1175. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al.; SCOPE Investigators. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017 May 25;49(5):1601980.
1176. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005 Mar;93(3):512-6.
1177. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
1178. Boon GJAM, van Rein N, Bogaard HJ, Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Kroft LJM, et al. Quality of initial anticoagulant treatment and risk of CTEPH after acute pulmonary embolism. *PLoS One.* 2020 Apr 28;15(4):e0232354.
1179. Boon GJAM, van Rein N, Bogaard HJ, Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Kroft LJM, et al. Quality of Initial Anticoagulant Treatment is Not a Risk Factor for Developing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. Abstracts of the XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 6-10, 2019. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3(S1):1-891.
1180. Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Gabriel A, et al. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res.* 2014 Jun 9;14:246.
1181. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J.* 2013 Jan;41(1):8-9.
1182. Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard HJ, Meijboom LJ, Huisman MV, Symersky P, et al. Healthcare utilization in chronic

thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov;16(11):2168-74. 1183. Kerr KM, Elliott CG, Benza RL, Channick RN, Chin KM, Davis RD, et al. The United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Protocol for a Prospective, Longitudinal Study. *JMIR Res Protoc*. 2021 May 25;10(5):e25397.

Pregunta 45: ¿La administración de cualquier profilaxis para el tromboembolismo venoso (TEV) es efectiva para reducir el riesgo de muerte por embolia pulmonar (EP)?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia de que la profilaxis del TEV reduzca el riesgo de EP fatal en procedimientos de ortopedia electivos, incluido el reemplazo de articulaciones de los miembros inferiores. En pacientes con una fractura de cadera, existe evidencia limitada de que el ácido acetilsalicílico (AAS) puede reducir la EP fatal, pero la fuerza de la evidencia no es suficiente para apoyar una recomendación.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,13%; en desacuerdo: 5,42%; abstención: 3,45% (consenso fuerte).

Justificación: la prevención de la EP mortal sigue siendo una prioridad tanto para médicos como para pacientes⁽¹¹⁸⁴⁾. La American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), el American College of Chest Physicians (ACCP) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) han producido directrices y estudios clínicos basados en la evidencia que pretenden reducir el TEV en pacientes ortopédicos⁽¹¹⁸⁵⁻¹¹⁸⁷⁾.

Los 3 documentos utilizan “reducir la tasa de EP fatal” como un resultado crítico. A pesar de esto, sigue existiendo controversia sobre si la profilaxis del TEV es eficaz para reducir el riesgo de EP mortal. Se realizó una revisión sistemática de la literatura; la metodología y los resultados de la búsqueda se muestran en el apéndice*. Los estudios se incluyeron en esta recomendación si compararon cualquier método de quimioprofilaxis de TEV con un control; el control podría incluir profilaxis mecánica del TEV. Cumplieron los criterios de inclusión 19 estudios y la mayoría se centró en la artroplastia total de cadera (ATC) y la artroplastia total de rodilla (ATR)⁽¹¹⁸⁸⁻¹²⁰⁶⁾.

El ensayo *Pulmonary Embolism Prevention (PEP)* fue un ensayo de control multicéntrico internacional grande, doble ciego, aleatorizado, que evaluó el AAS versus placebo para la profilaxis del TEV en pacientes con fractura de cadera y cirugía electiva de ATC y ATR⁽¹¹⁸⁸⁾. En 13,356 pacientes con fractura de cadera, se encontró que el uso de AAS reduce el número de EP mortales en un 58% (27-76; $p = 0,002$). Se encontraron

3 EP mortales en los 4.088 pacientes de artroplastia inscritos en el estudio, 1 en el grupo AAS y 2 en el grupo placebo (*hazard ratio*: 0,5; 0,04-5,49). La principal limitación de este estudio es que el 44% de los pacientes con fractura de cadera y el 37% de los pacientes con artroplastia de rodilla también recibieron heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) en ambos grupos. Por lo tanto, disminuye la validez de los resultados de evaluar el beneficio de AAS en comparación con el placebo.

Tres metaanálisis estudiaron la tasa de EP fatal en relación con la profilaxis del TEV después de la artroplastia total de la articulación (ATA)⁽¹¹⁸⁹⁻¹¹⁹¹⁾. Poultsides *et al.* identificaron 70 estudios que incluyeron 99.441 pacientes con ATC o ATR⁽¹¹⁸⁹⁾, no encontrando diferencia estadísticamente significativa en las tasas de EP fatal entre cualquier régimen profiláctico en comparación con “sin quimioprofilaxis de rutina”. Murray *et al.* incluyeron 93.000 pacientes de ATC y no encontraron ninguna diferencia estadística en la tasa de mortalidad por EP entre pacientes que no recibieron profilaxis para TEV y los que recibieron un agente de quimioprofilaxis⁽¹¹⁹⁰⁾. Este metaanálisis utiliza datos de las décadas de 1970 a 1990 y, por lo tanto, puede no representar la práctica actual. Ambos estudios están limitados por la heterogeneidad de los datos y por confiar en los autores originales la descripción de la causa de la muerte para identificar EP fatal, en lugar de autopsia para comprobar los eventos. Tasker *et al.* evaluaron la HBPM frente al placebo después de la ATC pero, con solo 2 EP fatales vistas en un total de 1.847 pacientes, fueron incapaces de evaluar estadísticamente ninguna relación⁽¹¹⁹¹⁾.

Tres revisiones retrospectivas de registros prospectivos de artroplastia cumplieron los criterios de inclusión⁽¹¹⁹²⁻¹¹⁹⁴⁾. En un registro de artroplastias regional del Reino Unido, que incluyó 1.893 pacientes que habían sido sometidos a ATC⁽¹¹⁹²⁾, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EP mortal entre los pacientes que habían recibido tromboprofilaxis química (0,24%; 0,05-0,71) y pacientes que no la tenían (0,15%; 0,00-0,84) ($p = 0,56$). Khatod *et al.* revisaron 2 registros conjuntos estadounidenses separados entre 2001 y 2008^(1193,1194). El grupo de control utilizado para el propósito de esta recomendación fue “solo profilaxis mecánica”. En el Kaiser Permanent Joint Replacement Registry, en 17.595 pacientes que se habían sometido a ATC⁽¹¹⁹³⁾ solo hubo 1 EP fatal confirmada, con 44 EP fatales posibles usando el análisis del escenario del peor de los casos. No hubo diferencia significativa entre el control y cualquier modo de tromboprofilaxis química para EP fatal confirmada

* El material de soporte aportado por los autores está disponible online y en inglés como material suplementario de este capítulo en [jbjs.org](http://links.lww.com/JBJS/G903) (<http://links.lww.com/JBJS/G903>).

($p = 0,757$) o análisis del peor de los casos ($p = 0,712$). Usando el Total Joint Replacement Registry (TJRR), en 30.020 pacientes que se habían sometido a una ATR⁽¹¹⁹⁴⁾ ocurrieron 3 EP mortales confirmadas; en el análisis del peor de los casos, esto dio una tasa de EP fatal del 0,13% (0,09-0,17%). No hubo diferencias significativas entre el control y cualquier grupo de tromboprofilaxis para EP mortal confirmada o EP mortal en el peor de los casos ($p = 0,954$). Las limitaciones de los 3 estudios de registro incluyen: potencial de errores de codificación, posible notificación de complicaciones, riesgo de sesgo y dificultad para determinar la causa precisa de la muerte.

Otros 5 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 2 estudios de cohorte que analizaron ATA cumplieron con los criterios de inclusión⁽¹¹⁹⁵⁻¹²⁰¹⁾. En estos 7 estudios que compararon diferentes agentes tromboprolifáticos (HBPM, HNF, warfarina, agentes antiplaquetarios) con un grupo de control; se informaron 6 EP fatales de una combinación total de 6.187 pacientes. Debido al bajo número de EP fatales observado en estos estudios, ninguno de los autores pudo determinar la relación entre la profilaxis del TEV y la EP mortal.

La incidencia de EP mortal también es baja en otras subespecialidades ortopédicas y, por lo tanto, la fuerza de la evidencia con respecto al papel de la profilaxis del TEV en la reducción del riesgo de EP mortal es limitado. Una revisión Cochrane de HBPM, rivaroxabán y AAS en comparación con un control, "sin intervención", en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla, no encontró incidencias de EP fatal en cualquiera de los 3.818 participantes en cualquier grupo⁽¹²⁰²⁾. Hickey *et al.* realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes tratados con un yeso por debajo de la rodilla para traumatismos de pie y tobillo⁽¹²⁰³⁾. En 6 estudios, compararon HBPM con un grupo de control que no recibió tromboprofilaxis, con 914 pacientes que reciben tromboprofilaxis y 901 pacientes en el grupo de control; no hubo incidencias de EP fatal. Una revisión Cochrane de HBPM vs. ninguna tromboprofilaxis en pacientes que están siendo tratados con un dispositivo de inmovilización de la extremidad (ya sea yeso o aparato ortopédico), no se encontraron muertes por EP en 3.111 participantes incluidos de 7 estudios⁽¹²⁰⁴⁾. Un ECA de Selby *et al.* comparó la dalteparina con un placebo en fracturas de la parte inferior de la pierna y no encontró EP fatal en ninguno de los grupos⁽¹²⁰⁵⁾. En un metaanálisis de la profilaxis del TEV en procedimientos espinales electivos hubo 1 episodio de EP mortal en 4.383 pacientes⁽¹²⁰⁶⁾.

En resumen, no hay evidencia de que la profilaxis del TEV sea eficaz para reducir el riesgo de EP fatal en procedimientos electivos de ortopedia. Con base en la incidencia actual de EP fatal en ATA, se informa de que un ECA con una potencia del 80% requeriría más de

67.000 pacientes para demostrar un cambio estadísticamente significativo si la EP fatal fuera el punto final primario^(1192,1207). Incluso la evidencia actual de grandes registros conjuntos se queda corta para ese número; por lo tanto, la evidencia disponible para responder a esta importante pregunta clínica es limitada. En pacientes con fractura de cadera, hay pruebas limitadas de que el AAS puede reducir la EP mortal, pero la fuerza de la evidencia no apoya una recomendación.

Benjamin R. Emmerson, Karan Goswami, Mike Reed

Referencias

1184. Haac BE, O'Hara NN, Mullins CD, Stein DM, Manson TT, Johal H, et al. Patient preferences for venous thromboembolism prophylaxis after injury: a discrete choice experiment. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8):e016676.
1185. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
1186. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1187. Overview | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG89>.
1188. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1295-302.
1189. Poultsides LA, González Della Valle A, Memtsoudis SG, Ma Y, Roberts T, Sharrock N, Salvati E. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Jan;94(1):113-21.
1190. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Nov;78(6):863-70.
1191. Tasker A, Harbord R, Bannister GC. Meta-analysis of low molecular weight heparin versus placebo in patients undergoing total hip replacement and post-operative morbidity and mortality since their introduction. *Hip Int*. 2010 Jan-Mar; 20(1):64-74.
1192. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Nov;79(6):896-9.
1193. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.
1194. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Pulmonary embolism prophylaxis in more than 30,000 total knee arthroplasty patients: is there a best choice? *J Arthroplasty*. 2012 Feb;27(2):167-72.
1195. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Aug;(269):89-97.
1196. Sagar S, Naim D, Stamatakis JD, Maffei FH, Higgins AF, Thomas DP, Kakkar VV. Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement. *Lancet*. 1976 May 29;1(7970):1151-4.
1197. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of

low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Aug;80(8):1158-66.

1198. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchelmore A, Thornton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Apr;84(3):344-50.
1199. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009 Apr;17(1):1-5.
1200. Malhotra K, Marciniak JL, Bonczek SJ, Hunt N. Venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: is chemical prophylaxis still needed? *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Dec;26(8):895-9.
1201. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, et al. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jul 21;16(4):R154.
1202. Perrotta C, Chahla J, Badarriotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 6;5:CD005259.
1203. Hickey BA, Watson U, Cleves A, Alikhan R, Pugh N, Nokes L, Perera A. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2018 Feb;24(1):19-27.
1204. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 6;8:CD006681.
1205. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F; D-KAF (Dalteparin in Knee-to-Ankle Fracture) Investigators. A double-blind, randomized controlled trial of the prevention of clinically important venous thromboembolism after isolated lower leg fractures. *J Orthop Trauma.* 2015 May;29(5):224-30.
1206. Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Feb;92(2):304-13.
1207. Cusick LA, Beverland DE. The incidence of fatal pulmonary embolism after primary hip and knee replacement in a consecutive series of 4253 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 May;91(5):645-8.

Pregunta 46: ¿Qué punto final debe usarse para determinar la eficacia de un agente profiláctico para el tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: la aparición de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática y embolia pulmonar (EP) debe utilizarse como criterio de valoración para evaluar la eficacia de un agente profiláctico del TEV.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,63%; en desacuerdo: 4,39%; abstención: 0,98% (consenso fuerte).

Justificación: pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos tienen un mayor riesgo de TVP y EP, denominados colectivamente como TEV, debido a la hipercoagulabilidad, el daño endotelial de los vasos sanguíneos y la estasis sanguínea⁽¹²⁰⁸⁾. El de-

sarrollo de regímenes profilácticos multimodales que utilizan profilaxis química y mecánica ha reducido significativamente la incidencia de TEV perioperatorio⁽¹²⁰⁹⁻¹²¹¹⁾. A pesar de esto, sigue siendo crucial evaluar continuamente la eficacia de los agentes profilácticos para el TEV, ya que el TEV puede causar morbilidad y mortalidad significativas⁽¹²¹²⁾. La Food and Drug Administration (FDA) declaró en su compendio de evaluación de resultados clínicos (*clinical outcome assessment –COA–*) que la TVP proximal asintomática, la TVP proximal o distal sintomática, la EP no fatal o la muerte relacionada con TEV, entre otros, deben usarse como resultados de eficacia y seguridad para estudios de profilaxis del TEV⁽¹²¹³⁾. El objetivo de este documento es proporcionar un criterio de valoración clínicamente útil para los investigadores a la hora de desarrollar ensayos clínicos, de entre los listados en el COA⁽¹²¹³⁾.

Muchos ensayos de fase III se han realizado en los últimos 20 años evaluando la profilaxis del TEV en pacientes sometidos a artroplastia de cadera (ATC) o artroplastia total de rodilla (ATR)⁽¹²¹⁴⁻¹²¹⁷⁾. El propósito de esos ensayos fue establecer la eficacia de la profilaxis del TEV y el seguimiento de eventos adversos⁽¹²¹⁸⁾. Comúnmente los resultados primarios usados incluyeron TEV sintomático, TEV asintomático (evaluado por venografía típicamente a los 5-14 días para terapia estándar o días 28-35 para terapia profiláctica extendida) y mortalidad por todas las causas⁽¹²¹⁴⁻¹²²⁷⁾. Dado que las tasas de TEV son relativamente bajas con las pautas de tratamiento y profilaxis actual, menos del 1% de las ATC y ATR primarias y menos del 1,5 % de las ATC y ATR de revisión han experimentado TEV⁽¹²²⁸⁾, es razonable que los investigadores prefieran una medida objetiva de un evento poco común. Esto ha llevado a que la evidencia venográfica de TVP asintomáticas se utilice como criterio de valoración para determinar la eficacia de la profilaxis del TEV. La objetividad de los estudios venográficos es útil para los investigadores, ya que muchas TVP son clínicamente silenciosas^(1211,1229). Hasta la fecha, a pesar del uso frecuente de la venografía y la Doppler venosa para el diagnóstico de TVP en ensayos clínicos, el uso rutinario de la Doppler venosa y la venografía después de ATC y ATR no está recomendada por las guías de práctica clínica desarrolladas por la American Academy of Orthopaedic Surgery (AAOS) y el American College of Chest Physicians (ACCP)⁽¹²³⁰⁻¹²³⁴⁾.

Existen numerosos estudios que prueban que el cribado rutinario por ecografía para la presencia de TVP no está justificado. En un estudio de Schmidt *et al.*, pacientes sometidos a ATC o ATR recibieron un régimen de 10 días de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y fueron aleatorizados para recibir HBPM prolongada o detección de TVP por ecografía (con

un cribado positivo siendo tratado adecuadamente). Ambos grupos desarrollaron tasas similares de TVP proximal el día 35 después de la operación (por debajo del 9%), lo que cuestiona la utilidad de la ecografía de detección⁽¹²³²⁾. Además, un reciente estudio retrospectivo de un solo centro encontró que, en pacientes que se sometieron a una artroplastia total de la articulación y tuvieron una ecografía Doppler, solo el 0,7% de ellos tenía una TVP y ninguno de ellos presentaba síntomas clínicos⁽¹²³⁴⁾. Shahi *et al.* encontraron que la tasa del diagnóstico de TVP en pacientes hospitalizados ha disminuido significativamente durante la última década, probablemente debido a una menor detección de pacientes asintomáticos, mientras que la tasa de desarrollo de EP se ha mantenido estable⁽¹²³⁰⁾.

La propagación de la TVP que conduce a una EP es una complicación temida⁽¹²³⁵⁾. Este último es el fundamento detrás de la detección de pacientes para la TVP asintomática, en un esfuerzo por prevenir el desarrollo de una EP. Sin embargo, la asociación entre una TVP distal y una EP permanece sin probar. Además, muchas TVP distales que se desarrollan en el postoperatorio se resuelven incluso sin tratamiento⁽¹²³⁶⁾. Se cree que la TVP y la EP pueden surgir independientemente una de la otra y en estados de hipercoagulabilidad, como el periodo posoperatorio^(1234,1237). Además, una revisión sistemática reciente de ensayos contemporáneos de anticoagulación muestra la importancia de los pacientes asintomáticos. Se cuestionó la TVP detectada mediante cribado obligatorio⁽¹²³⁸⁾. En este sentido, el uso de la TVP y la EP sintomáticas como criterios de valoración primarios para los estudios que evalúan la eficacia de un agente profiláctico del TEV proporcionarían a los médicos información clínicamente importante que ayudaría a determinar el mejor manejo de estos pacientes.

Jessica Morton, Irfan A. Khan, Diana Fernández-Rodríguez, Colin M. Baker, Javad Parvizi

Referencias

1208. Solayar GN, Shannon FJ. Thromboprophylaxis and orthopaedic surgery: options and current guidelines. *Malays J Med Sci.* 2014 May;21(3):71-7.
1209. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3)(Suppl):3385-4005.
1210. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty.* 2017 Apr;32(4):1063-6.
1211. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Edinb).* 2015 Sep;25(3):173-8.
1212. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363-71.
1213. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Outcome Assessment Compendium (COA) Compendium. June 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/130138/download>.
1214. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):594-604.
1215. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010 Mar 6;375(9717):807-15.
1216. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
1217. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1715-20.
1218. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1;345(18):1305-10.
1219. 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 May 18;359(9319):1721-6.
1220. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
1221. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9.
1222. Lassen MR, Agno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencranch N, Bantel TJ, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
1223. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16;373(9676):1673-80.
1224. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al.; RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009 Jan;24(1):1-9.
1225. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencranch N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Nov;5(11):2178-85.
1226. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencranch N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
1227. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al.; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):721-9.

1228. U.S. Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research. Available at: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
1229. Leung KH, Chiu KY, Yan CH, Ng FY, Chan PK. Review article: Venous thromboembolism after total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013 Dec;21(3):351-60.
1230. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
1231. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1232. Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2003 Nov;90(5):949-54.
1233. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 15;127(6):439-45.
1234. Vira S, Ramme AJ, Alaia MJ, Steiger D, Vigdorchik JM, Jaffe F. Duplex Ultrasonography Has Limited Utility in Detection of Postoperative DVT After Primary Total Joint Arthroplasty. *HSS J*. 2016 Jul;12(2):132-6.
1235. Gudipati S, Fragkakos EM, Ciriello V, Harrison SJ, Stavrou PZ, Kanakaris NK, et al. A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients. *BMC Med*. 2014 Mar 4;12:39.
1236. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2002 May;23(5):411-4.
1237. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003 Aug;32(8):386-8.
1238. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):231-9.

Pregunta 47: ¿Cuál es la duración óptima de la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) después de procedimientos ortopédicos mayores?

Respuesta/Recomendación: la profilaxis del TEV –iniciada en el hospital– después de una cirugía ortopédica mayor debe continuarse durante 14 a 35 días después del alta del paciente.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,86%; en desacuerdo: 4,21%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: la aparición de TEV, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una causa relativamente importante de morbilidad perioperatoria, mortalidad y coste sanitario en la cirugía de artroplastia en los miembros

inferiores⁽¹²³⁹⁻¹²⁴¹⁾. Por lo tanto, numerosas organizaciones, incluida la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), han proporcionado directrices para la prevención del TEV tras una artroplastia total⁽¹²⁴²⁾. Sin embargo, un consenso general sobre el tipo y la duración de la profilaxis del TEV después de procedimientos ortopédicos permanece en disputa^(1240,1243,1244).

Directrices del American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan el uso de tromboprolifaxis farmacológica durante un mínimo de 10 días después de la artroplastia total de cadera (ATC) y la artroplastia total de rodilla (ATR), además de movilización precoz⁽¹²⁴⁵⁾. En ensayos previos, la profilaxis del TEV se administró principalmente hasta el alta hospitalaria, con un rango de 7-14 días. Sin embargo, la duración de la hospitalización para la mayoría de las cirugías ortopédicas mayores ha disminuido significativamente, lo que hace que la profilaxis del TEV que se limita al periodo de hospitalización sea insuficiente⁽¹²⁴⁶⁾. Además, varios estudios han mostrado un segundo pico en la tasa de incidencia de TVP en el postoperatorio tardío, después de finalizar la tromboprolifaxis farmacológica⁽¹²⁴⁷⁾.

Este tromboembolismo retardado sugiere que el riesgo de TEV se extiende más allá del periodo de hospitalización⁽¹²⁴⁶⁻¹²⁴⁹⁾. Este mecanismo subyacente puede basarse en la suposición de que la activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis a nivel local y sistémico después de la cirugía persiste durante un periodo prolongado⁽¹²⁴⁸⁾.

Si bien la duración óptima de la profilaxis del TEV sigue siendo incierta, se ha sugerido que este segundo periodo de riesgo puede ocurrir entre la segunda y la quinta semana postoperatoria^(1247,1248). Además, los indicadores de coagulación en el plasma han demostrado que se mantiene una hipercoagulabilidad sustancial hasta el día 35 después de la ATC, a pesar de la ausencia comprobada de trombosis en el alta hospitalaria^(1250,1251). Sin embargo, la continuación de la tromboprolifaxis después del alta parece reducir significativamente la incidencia de TVP y EP en cirugía ortopédica mayor^(1249,1252).

Dado el creciente cuerpo de evidencia que respalda el riesgo tromboembólico persistente después del alta hospitalaria en cirugía ortopédica mayor, llevamos a cabo una revisión sistemática y metaanálisis sobre la efectividad comparativa directa de la profilaxis extendida (frente a corto plazo o en el hospital) del TEV. El cuerpo de evidencia actual consta de 19 ensayos controlados aleatorizados (ECA) de calidad alta a moderada y un estudio no aleatorizado. Los resúmenes y metaanálisis pueden ser consultados en el apéndice*. El metaanálisis combinado de ECA solamente

* El material de soporte aportado por los autores está disponible online y en inglés como material suplementario de este capítulo en [jbjs.org](http://links.lww.com/JBJS/G903) (<http://links.lww.com/JBJS/G903>).

demostró que la profilaxis del TEV, cuando se extiende hasta 6 semanas después del alta hospitalaria, redujo significativamente el riesgo de aparición de TVP sintomática y asintomática en comparación con regímenes a corto plazo. Las probabilidades de una TVP postoperatoria se redujeron en un 64% en ATC y en un 28% en ATR con profilaxis del TEV extendida durante varias semanas después del alta hospitalaria. La heterogeneidad estadística dentro de la muestra del estudio fue baja, a pesar de las diferencias de los ensayos individuales con respecto a la duración de la profilaxis (2 a 6 semanas) y las variaciones de los fármacos anticoagulantes utilizados (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes orales). Se observó el beneficio de la profilaxis prolongada del TEV sin un mayor riesgo de sangrado mayor. Más investigaciones son necesarias para establecer la eficacia comparativa entre medicamentos anticoagulantes individuales⁽¹²⁵³⁾. En particular, los estudios de cohortes que argumentan en contra de la necesidad de la profilaxis hospitalaria son de baja calidad⁽¹²⁵⁴⁻¹²⁵⁵⁾.

*Crispiana Czoowicz, Jashvant Poeran,
Stavros G. Memtsoudis*

Referencias

1239. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have venous thromboembolism rates decreased in total hip and knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
1240. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 23;162(17):1966-71.
1241. Haentjens P. Venous thromboembolism after total hip arthroplasty. A review of incidence and prevention during hospitalization and after hospital discharge. *Acta Orthop Belg*. 2000;66:1-8.
1242. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):777-8.
1243. Mont M, Jacobs J, Lieberman J, Parvizi J, Lachiewicz P, Johanson N, Watters W; Members of 2007 and 2011 AAOS Guideline Development Work Groups on PE/VTE Prophylaxis. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):673-4.
1244. Granan LP, editor. Prevention of vte in orthopedic surgery patients: A norwegian adaptation of the 9th ed. Of the accp antithrombotic therapy and prevention of thrombosis evidence-based clinical practice guidelines. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase; 2015.
1245. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008 Jun; 133(6)(Suppl):381S-453S.
1246. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 6;132(11):853-61.
1247. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattinig S, Vécsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy*. 2007 Jul;23(7):696-702.
1248. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejlv Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty—the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res*. 1998 Mar 15;89(6):281-7.
1249. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):224-8.
1250. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I, Kierulf P, Lyberg T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost*. 2003 May;1(5):971-5.
1251. Zhang H, Lin J, Li H, Guan Z, Zhou D, Kou B, Wei W. [Effects of thromboprophylaxis duration on coagulation indicators after total hip replacement]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Feb 25;94(7):525-8. Chinese.
1252. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf 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 Nov 15;80(4):299-306.
1253. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, et al. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol*. 2010 Dec;151(5):469-76.
1254. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al.; North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2208-15.
1255. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, Fenstad AM, Lie SA, Gjertsen JE, Furnes O. Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop*. 2019 Aug;90(4):298-305.

Pregunta 48: ¿Cuál es la relación coste-eficacia de cada agente profiláctico del tromboembolismo venoso (TEV) que se puede utilizar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: el ácido acetilsalicílico (AAS) es la profilaxis más rentable del TEV, ya que el coste del medicamento, la tasa de complicaciones tales como el sangrado es baja y no hay necesidad de análisis de sangre u otros métodos para monitorizar el agente. La rentabilidad de los diferentes métodos de profilaxis del TEV depende principalmente del costo inicial del fármaco o la modalidad mecánica, la necesidad del monitorización en sangre, la tasa de complicaciones asociadas con la administración del agente y la necesidad de agentes de reversión. Reconocemos que el costo de diversos agentes profilácticos varía ampliamente en todo el mundo.

Fuerza de la recomendación: intermedia.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,52%; en desacuerdo: 4,21%; abstención: 3,27% (consenso fuerte).

Justificación: se informa que las cirugías ortopédicas mayores se asocian con un riesgo considerable de desarrollar TEV. Si no se proporciona profilaxis perioperatoria del TEV, estos procedimientos se pueden asociar con hasta un 44% de riesgo postoperatorio de trombosis venosa profunda (TVP), un 3% de embolia pulmonar (EP) y un 0,7% de mortalidad por todas las causas⁽¹²⁵⁶⁾. El TEV es la tercera causa de muerte y es considerada la causa más común de muerte evitable en pacientes hospitalizados⁽¹²⁵⁷⁾. Estas consecuencias tan drásticas han dado como resultado que la tromboprofilaxis se convierta en el estándar de atención después de cirugías ortopédicas mayores. Las principales medidas prevenibles de TEV incluyen profilaxis mecánica y agentes farmacológicos como AAS, warfarina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), dosis bajas de heparina no fraccionada (HNF), fondaparinux y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (p.ej., rivaroxabán, apixabán y dabigatrán).

Con un aumento sustancial en el volumen de los principales procedimientos ortopédicos, el costo creciente de la tromboprofilaxis y la limitación en los recursos de atención médica, existe una necesidad indispensable de crear un equilibrio entre la eficacia de las diferentes medidas profilácticas y su coste⁽¹²⁵⁷⁾. La mayoría de los análisis de costo-efectividad en la literatura evaluaron la coste-utilidad de las medidas profilácticas del TEV después de la artroplastia total de cadera (ATC), la artroplastia total de rodilla (ATR) y cirugías de fractura de cadera, con escasa evidencia respecto a otros procedimientos ortopédicos.

En una encuesta de respuesta de la audiencia durante la reunión anual de 2018 de la American Association of Hip and Knee Surgeons (AAHKS), el AAS fue el agente más popular utilizado para la profilaxis del TEV tras la ATC y ATR (86% de los encuestados)⁽¹²⁵⁸⁾. Este agente es efectivo, económico, bien tolerado por los pacientes y no requiere análisis de sangre u otros métodos de control⁽¹²⁵⁹⁾. Cuando se estudió contra la warfarina, el uso de AAS se asoció con una mayor puntuación en calidad ajustada en años de vida (*quality-adjusted life-year* –QALY–) y un menor costo que la warfarina tanto para ATR como para ATC en todas las edades⁽¹²⁶⁰⁾. En comparación con HBPM, 160 mg de AAS tuvieron mayor costo-efectividad para la profilaxis del TEV después de la ATC en pacientes sin antecedentes de TEV⁽¹²⁶¹⁾. Después de la ATR, la evidencia era menos segura, pero el AAS seguía siendo superior a la warfarina en casos de ATR sin factores de riesgo adicional de trombosis⁽¹²⁶¹⁾.

Además, en comparación con la HBPM, el AAS se asoció con un beneficio de costo-efectividad en pacientes con ATR de más de 80 años de edad⁽¹²⁶¹⁾. Se demostró que, en pacientes mayores con menor esperanza de vida, se pierden menos QALY secundarios a la mortalidad por EP y síndrome posflebítico⁽¹²⁶⁰⁾. El costo por QALY ganado es, por lo tanto, mucho mayor después de la administración de anticoagulantes potentes (p.ej., HBPM) en comparación con AAS. Por lo tanto, cuanto mayor sea el paciente, más rentable podría ser el AAS⁽¹²⁶²⁾.

En 2018, Dawoud *et al.*⁽¹²⁶³⁾ realizaron una revisión sistemática y estudio de coste-efectividad de diferentes estrategias profilácticas del TEV comparando sin profilaxis, HBPM –uso a corto plazo (7-10 días)–, HBPM –duración a largo plazo (28-30 días)–, HBPM (duración a corto plazo) seguida de uso prolongado de AAS (28 días), HBPM y dispositivos de compresión mecánica (DCM), DCM aislados, dispositivos de compresión neumática intermitente (DCNI), bomba de compresión plantar, bomba de compresión plantar + 1 DCM, fondaparinux + 1 DCM, AAS (uso a corto plazo), apixabán y rivaroxabán. Ellos consideraron un horizonte de por vida y trataron de incluir diferentes complicaciones relacionadas con el fármaco, que incluyen sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relacionado, hemorragia y trombocitopenia inducida por heparina. Concluyeron que después de la ATC, 14 días de HBPM seguidos de 28 días de administración de AAS tiene la mejor rentabilidad. En cuanto a la ATR, la bomba de compresión plantar y el AAS fueron las medidas más rentables contra el TEV.

Estudios previos demostraron una rentabilidad superior de la HBPM después de cirugías ortopédicas mayores en comparación con dosis bajas de HNF, warfarina y sin profilaxis^(1257,1264,1265). Lazo-Langner *et al.* compararon la rentabilidad de warfarina, HNF, HBPM, fondaparinux y ximelagatrán⁽¹²⁶⁶⁾. Descubrieron que, en comparación con placebo, el ximelagatrán tiene el mejor perfil de costo-efectividad entre otros agentes, especialmente en ATR. Sus hallazgos mostraron que la tasa más alta de TEV ocurrió con la profilaxis con HNF, mientras que la tasa más baja de TEV se observó con fondaparinux. La warfarina tiene la menor complicación hemorrágica, mientras que fondaparinux tiene la tasa más alta de hemorragia. Estimaron una tasa de mortalidad de 2,55 para el sangrado mayor en comparación con el episodio de TEV, enfatizando la amenaza potencial de las complicaciones hemorrágicas.

La rentabilidad de rivaroxabán 10 mg/día en comparación con HBPM (enoxaparina 40 mg/día) después de ATR y ATC fue demostrada por varios estudios del Reino Unido⁽¹²⁶⁷⁾, los Estados Unidos⁽¹²⁶⁸⁾,

Canadá⁽¹²⁶⁹⁾, Suecia⁽¹²⁷⁰⁾, la República de Irlanda⁽¹²⁷¹⁾, Francia, Italia y España⁽¹²⁷²⁾. Estos trabajos compararon el uso prolongado de rivaroxabán (35 días) con la administración prolongada de HBPM (31-39 días) (*RECORD 1*)⁽¹²⁷³⁾, el uso prolongado de rivaroxabán (31-39 días) a la administración de HBPM a corto plazo (10-14 días) (*RECORD 2*)⁽¹²⁷⁴⁾ o rivaroxabán a corto plazo a la administración de HBPM a corto plazo (ensayo *RECORD 3*)⁽¹²⁷⁵⁾. La mayoría de ellos consideraban el beneficio de la reducción del TEV frente al coste de adquisición del fármaco, así como la hemorragia mayor y sus consecuencias. Sin embargo, estos estudios no tomaron en cuenta el costo de episodios hemorrágicos “no mayores, pero clínicamente relacionados”. Los estudios que evaluaron las complicaciones hemorrágicas mayores y no mayores demostraron un mejor perfil de HBPM en comparación con rivaroxabán⁽¹²⁶³⁾.

Además, estudios realizados en Canadá⁽¹²⁷⁶⁾ y el Reino Unido⁽¹²⁷⁴⁾ concluyeron la relación costo-efectividad de apixabán sobre HBPM después de la ATC y la ATR, e informes de Rusia⁽¹²⁷⁷⁾, Irlanda⁽¹²⁷¹⁾ y el Reino Unido^(1267,1278) a favor de dabigatrán (en comparación con HBPM) después de la ATR y la ATC. Dos estudios encontraron que el apixabán era más rentable que el dabigatrán⁽¹²⁷⁸⁾. Cuatro estudios demostraron la superioridad de rivaroxabán sobre dabigatrán realizados en el Reino Unido⁽¹²⁶⁷⁾, Francia, Italia, España⁽¹²⁷²⁾, Irlanda⁽¹²⁷¹⁾ y Noruega⁽¹²⁷⁹⁾. Un estudio concluyó a favor de la superioridad de rivaroxabán frente a apixabán⁽¹²⁶⁷⁾. Rafael *et al.* compararon la rentabilidad de apixabán, dabigatrán, rivaroxabán, HBPM, DCNI, DCNI + HBPM y administración simultánea de DCNI y apixabán.

Demostraron que los DCNI con/sin apixabán son apropiados de acuerdo con su perfil de costo-efectividad. Ellos recomiendan el uso de medidas profilácticas de acuerdo con el riesgo de sangrado/trombosis de cada paciente⁽¹²⁸⁰⁾. Curiosamente, la rentabilidad de los diferentes métodos dependía principalmente del costo de adquisición del medicamento o dispositivo profiláctico mecánico y sus complicaciones⁽¹²⁸⁰⁾. Por ejemplo, los estudios que comparan rivaroxabán con HBPM en países en los que la adquisición de rivaroxabán es más costosa, incluidos Alemania (desde la perspectiva hospitalaria) y China, favorecen la HBPM después de ATC o ATR, a pesar de la mayor eficacia de rivaroxabán en la prevención del TEV⁽¹²⁵⁶⁾. Además, otras complicaciones además del sangrado, como la formación de hematomas e infección, que puede dar lugar a un reingreso posterior o la reoperación, no se ha considerado en la mayoría de estos estudios^(1256,1260). Además, en la mayoría de estos estudios sobre antitrombóticos, se han comparado HBPM y ACOD, o varios ACOD.

Sin embargo, los agentes antitrombóticos administrados por vía oral más utilizados (AAS, ri-

varoxabán y apixabán) no han sido comparados. Se requieren estudios a gran escala para explorar la diferencia en el costo-utilidad de estos agentes orales.

Farzad Vosooghi, Mohammad S. Abdelaal,
S.M. Javad Mortazavi

Referencias

1256. Zindel S, Stock S, Müller D, Stollenwerk B. A multi-perspective cost-effectiveness analysis comparing rivaroxaban with enoxaparin sodium for thromboprophylaxis after total hip and knee replacement in the German healthcare setting. *BMC Health Serv Res.* 2012 Jul 9;12:192.
1257. Avorn J, Winkelmayer WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004 Dec 14;110(24)(Suppl 1):IV25-32.
1258. Abdel MP, Berry DJ. Current Practice Trends in Primary Hip and Knee Arthroplasties Among Members of the American Association of Hip and Knee Surgeons: A Long-Term Update. *J Arthroplasty.* 2019 Jul;34(7S):S24-7.
1259. Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017 Dec;25(12):789-98.
1260. Mostafavi Tabatabaee R, Rasouli MR, Maltenfort MG, Parvizi J. Cost-effective prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty: warfarin versus aspirin. *J Arthroplasty.* 2015 Feb;30(2):159-64.
1261. Schousboe JT, Brown GA. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jul 17;95(14):1256-64.
1262. Landy DC, Bradley AT, King CA, Puri L. Stratifying Venous Thromboembolism Risk in Arthroplasty: Do High-Risk Patients Exist? *J Arthroplasty.* 2020 May;35(5):1390-6.
1263. Dawoud DM, Wonderling D, Glen J, Lewis S, Griffin XL, Hunt BJ, et al. Cost-Utility Analysis of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies for People Undergoing Elective Total Hip and Total Knee Replacement Surgeries in the English National Health Service. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 27;9:1370.
1264. Menzin J, Golditz GA, Regan MM, Richner RE, Oster G. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low-dose warfarin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement surgery. *Arch Intern Med.* 1995 Apr 10;155(7):757-64.
1265. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *CMAJ.* 1994 Apr 1;150(7):1083-90.
1266. Lazo-Langner A, Rodger MA, Barrowman NJ, Ramsay T, Wells PS, Coyle DA. Comparing multiple competing interventions in the absence of randomized trials using clinical risk-benefit analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Jan 10;12(1):3.
1267. Migliao-Walle K, Rublee D, Simon TA. Anticoagulation prophylaxis in orthopedic surgery: an efficiency frontier approach. *Postgrad Med.* 2012 Jan;124(1):41-9.
1268. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost and outcomes associated with rivaroxaban vs enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *J Med Econ.* 2011;14(6):824-34.
1269. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost.* 2010 Oct;104(4):760-70.
1270. Rytberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Fräschke A, Björholt I. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus heparins

for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011 Oct;11(5):601-15.

1271. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(10):829-46.
1272. Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, Imberti D, Brosa M. Cost-effectiveness impact of rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery in France, Italy and Spain. *Thromb Haemost.* 2013 Nov;110(5):987-94.
1273. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AGG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 May;91(5):636-44.
1274. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9.
1275. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
1276. Revankar N, Patterson J, Kadambi A, Raymond V, El-Hadi W. A Canadian study of the cost-effectiveness of apixaban compared with enoxaparin for post-surgical venous thromboembolism prevention. *Postgrad Med.* 2013 Jul;125(4):141-53.
1277. Omel'ianovskii VV, Zagorodnii NV, Margieva AV, Tsfasman FM. [Cost-effectiveness analysis of methods for thromboprophylaxis after orthopedic surgery]. *Khirurgiya (Mosk).* 2010;(5):72-81. Russian.
1278. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther.* 2009 Jan;31(1):194-212.
1279. Norwegian Institute of Public Health. Thromboprophylactic treatment with rivaroxaban or dabigatran compared with enoxaparin or dalteparin in patients undergoing elective hip- or knee replacement surgery. Available at: <https://www.fhi.no/en/publ/2011/tromboseprofilakse-ved-hofte-og-kneprotesekirurgi/>.
1280. Torrejón Torres R, Saunders R, Ho KM. A comparative cost-effectiveness analysis of mechanical and pharmacological VTE prophylaxis after lower limb arthroplasty in Australia. *J Orthop Surg Res.* 2019 Apr 2;14(1):93.

Pregunta 49: ¿Existen diferencias entre los varios esquemas de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en términos de cumplimiento/adherencia de los pacientes?

Respuesta/Recomendación: aunque hay alguna variación en la adherencia a los diversos agentes profilácticos del TEV, la mayoría de las diferencias se explican por factores sociodemográficos, socioeconómicos, relacionados con la enfermedad, relacionados con el paciente y específicos de la medicación relacionados con el sistema sanitario. Como predictor de la adherencia, las preferencias individuales de los pacientes presentan una oportunidad para crear valor en la atención centrada en la persona.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,30%; en desacuerdo: 2,39%; abstención: 4,31% (consenso fuerte).

Justificación: la adherencia es el grado en que el comportamiento de una persona coincide con el consejo médico o de salud. El mayor desafío en la terapéutica actual tras el exponencial desarrollo de la capacidad de la farmacología moderna es el cumplimiento⁽¹²⁸¹⁾. Curiosamente, los pacientes que se adhieren al tratamiento, incluso cuando ese tratamiento es un placebo, tienen mejores resultados que los pacientes poco adherentes⁽¹²⁸³⁾.

La medición rigurosa de la variación en la adherencia a la profilaxis del TEV plantea una pregunta desafiante que requiere una comparación entre profilaxis mecánica, farmacológica o protocolos combinados. Con un dispositivo de compresión y una molécula representados de cada especie, evaluados según la vía de administración, la frecuencia de dosificación y la tolerancia al dispositivo o medicación. Además, la falta de una definición unificada de la adherencia agrega variación a los resultados en la literatura⁽¹²⁸³⁾. En ausencia de tal estudio, una aproximación a la respuesta puede ser construida a partir de estudios que informen sobre algunas de las variables o con agentes similares en diferentes situaciones terapéuticas.

La adherencia a la profilaxis en pacientes ambulatorios con dispositivos de compresión portátiles en una población rural después de una artroplastia total de cadera (ATC) o artroplastia total de rodilla (ATR) fue evaluada por Dietz et al.⁽¹²⁸⁴⁾, con cumplimiento definido como 20 horas de uso por día. En 115 artroplastias, el primer día tuvo la mayor adherencia tras el alta, con un uso promedio de 13,2 horas/día. Sin embargo, para el día 14, el uso se redujo a un promedio de 4,8 horas por día. El cumplimiento deficiente se relacionó con inconvenientes debido a calor o dificultad para usar el dispositivo.

Wilke et al.⁽¹²⁸³⁾ estudiaron las tasas de adherencia en pacientes ambulatorios con profilaxis de trombosis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) después de una cirugía ortopédica mayor utilizando una encuesta telefónica y modelos de regresión logística. Entrevistaron a 1.495 pacientes que se sometieron a una cirugía ortopédica mayor en 22 clínicas en Alemania. Las tasas de adherencia variaron entre el 79 y el 87%, dependiendo del indicador utilizado para la medición. Los pacientes no adherentes perdieron entre el 38 y el 53% de las inyecciones de HBPM ambulatorias. Si los pacientes asistieron a un programa ambulatorio de rehabilitación, la probabilidad de su incumplimiento aumentaba sustancialmente. Además, la probabilidad de no adherencia aumentó con cada día adicional en-

tre la hospitalización aguda y el inicio de la rehabilitación (jornadas de vinculación). La adherencia fue mayor para los pacientes que tenían la trombosis o que creían que los fármacos antitrombóticos eran la medida más crítica en tromboprofilaxis.

Con respecto a los regímenes contemporáneos de profilaxis oral, Carrothers *et al.*⁽¹²⁸⁵⁾ reportaron tasas de adherencia a rivaroxabán del 83% y Lebel *et al.*⁽¹²⁸⁶⁾ reportaron una tasa del 98% a dabigatrán; ambos fármacos requieren una sola administración oral por día. La diferencia en el cumplimiento entre el ácido acetilsalicílico (AAS) de concentración completa *versus* la dosis baja para profilaxis del TEV después de ATC y ATR fue medida por Hood *et al.*⁽¹²⁸⁷⁾ en 404 pacientes. Fueron capaces de rechazar la hipótesis nula de disminución del cumplimiento del paciente utilizando la dosis completa de 325 mg de AAS 2 veces al día después de una artroplastia total articular (ATA) en comparación con una dosis baja de 81 mg 2 veces al día. El régimen profiláctico del TEV fue completado por el 74% de los pacientes. La razón más citada para suspender el AAS en ambos grupos de tratamiento fueron problemas gastrointestinales (10,5 y 7%, respectivamente).

Para abordar la cuestión de la influencia de la vía de administración y la dosis en la adherencia a la profilaxis prolongada de trombosis para ATC o ATR, Moreno *et al.*⁽¹²⁸⁸⁾ realizaron un estudio de cohorte de pacientes con ATA que recibieron tratamiento de profilaxis farmacológica prolongada. Se realizó un cuestionario telefónico aplicado 35 días después del día de la cirugía con pacientes que omitieron una o más dosis de medicación durante el periodo de seguimiento clasificado como “no adherente”. Se incluyeron 520 pacientes: 153 recibieron apixabán (oral, 2,5 mg, 2 veces al día), 155 enoxaparina (inyectable, 40 mg, 1 vez al día) y 212 rivaroxabán (10 mg por vía oral, 1 vez al día). Los pacientes que recibían medicación oral 1 vez al día cumplían más que los que recibieron medicación oral 2 veces al día. Las tasas de incumplimiento fueron del 3,2 y el 9,2%, respectivamente ($p = 0,033$). No se encontraron diferencias significativas ($p = 0,360$) entre la administración oral una vez al día y un medicamento inyectable una vez al día. El número de las dosis diarias prescritas se relacionó con la adherencia a la profilaxis farmacológica, mientras que la vía de administración no parece tener un impacto significativo.

Los anticoagulantes de dosis única o doble diaria que no requieren monitorización han reducido la cuestión de la adherencia farmacológica a la dicotomía de recibir la dosis como fue prescrita o no. Sin embargo, con los antagonistas de la vitamina K, se requiere monitorización de la ventana terapéutica. Ahmed *et al.*⁽¹²⁸⁹⁾ señalaron recientemente el desafío

adicional con warfarina en un estudio centrado en el conocimiento del paciente, la adherencia a los anticoagulantes y su efecto sobre los resultados. En este estudio, la adherencia global a la warfarina fue del 76,2%. Sin embargo, solo el 20,45% estaban en rango terapéutico.

La preferencia del paciente puede jugar un papel relevante en la adherencia a la profilaxis del TEV. Wong *et al.*⁽¹²⁹⁰⁾ analizaron las preferencias de los pacientes con respecto a la profilaxis farmacológica del TEV. De los 227 pacientes, la mayoría (60,4%) prefirió un medicamento oral, si era igualmente eficaz que las opciones subcutáneas. La aversión a las agujas (30,0%) y el dolor por la inyección (27,7%) se identificaron como justificaciones de su preferencia. En pacientes que prefieren la administración por vía subcutánea (27,5%), se identificó un presunto inicio más rápido de acción (40,3%) como principal motivo de su preferencia. Los pacientes con preferencia por las inyecciones subcutáneas fueron menos propensos a rechazar la profilaxis que los pacientes que prefirieron una vía de administración oral (37,5 vs. 51,3%; $p < 0,0001$).

La adherencia a la profilaxis del TEV mecánica, farmacológica o combinada requiere el manejo de la causa subyacente de los factores que determinan la adherencia, que son diversos y abarcan factores sociodemográficos, socioeconómicos, relacionados con la enfermedad, con el paciente y específicos de la medicación relacionados con el sistema de salud⁽¹²⁸³⁾. La adherencia a la profilaxis del TEV no se puede atribuir de forma independiente a la prescripción.

Adolfo Llinas, Guillermo Bonilla, Cristina Suárez,
Daniel Monsalvo, Juan S. Sánchez-Osorio

Referencias

1281. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003.
1282. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. Arch Intern Med. 1993 Aug 23;153(16):1863-8.
1283. Wilke T, Mook J, Müller S, Pfannkuche M, Kurth A. Nonadherence in outpatient thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins after major orthopaedic surgery. Clin Orthop Relat Res. 2010 Sep;468(9):2437-53.
1284. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor outpatient compliance. Arthroplast Today. 2020 Mar 6;6(1):118-22.
1285. Carrothers AD, Rodríguez-Elizalde SR, Rogers BA, Razmjou H, Gollish JD, Murnaghan JJ. Patient-reported compliance with thromboprophylaxis using an oral factor Xa inhibitor (rivaroxaban) following total hip and total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2014 Jul;29(7):1463-7.
1286. Lebel B, Malherbe M, Gouzy S, Parienti JJ, Duthel JJ, Barrellier MT, Vielpeau C. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: the issue of compliance. Orthop Traumatol Surg Res. 2012 Apr;98(2):186-92.
1287. Hood B, Springer B, Odum S, Curtin BM. No difference in patient compliance between full-strength versus low-

dose aspirin for VTE prophylaxis following total hip and total knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021 May;31(4):779-83.

1288. Moreno JP, Bautista M, Castro J, Bonilla G, Llinás A. Extended thromboprophylaxis for hip or knee arthroplasty. Does the administration route and dosage regimen affect adherence? A cohort study. *Int Orthop.* 2020 Feb;44(2):237-43.
1289. Ahmed H, Saddouh EA, Abugrin ME, Ali AMM, Elgdhafi EO, Khaled A, et al. Association between Patients' Knowledge and Adherence to Anticoagulants, and Its Effect on Coagulation Control. *Pharmacology.* 2021;106(5-6):265-74.
1290. Wong A, Kraus PS, Lau BD, Streiff MB, Haut ER, Hobson DB, Shermock KM. Patient preferences regarding pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *J Hosp Med.* 2015 Feb;10(2):108-11.

Pregunta 50: ¿Tiene algún papel la terapia secuencial combinada en la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: según los datos disponibles con cierta evidencia, la profilaxis combinada para el TEV no ha demostrado ser superior a otros tipos de tratamiento.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,73%; en desacuerdo: 1,42%; abstención: 2,84% (consenso fuerte).

Justificación: ha aumentado el consenso⁽¹²⁹¹⁾ para la profilaxis farmacológica del TEV. Directrices nacionales como las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico sugieren que los pacientes que se sometieron a una artroplastia total de cadera (ATC) deben realizar 28 días de profilaxis farmacológica y aquellos que se sometieron a una artroplastia total de rodilla (ATR) deben realizar 14 días de profilaxis farmacológica⁽¹²⁹²⁾. En función de la evidencia de directrices como las del American College of Chest Physicians (ACCP) se ha sugerido un mínimo de 10 a 14 días de profilaxis para quienes han sido sometidos a artroplastia de cadera o rodilla⁽¹²⁹³⁾.

Se ha informado que muchos medicamentos diferentes son efectivos⁽¹²⁹⁴⁾ con diversos grados de efectos secundarios y continúa el debate sobre el agente de elección para la prevención del TEV después de procedimientos ortopédicos. Algunos han abogado por una combinación de agentes farmacológicos para intentar aumentar el cumplimiento, disminuir los efectos secundarios y mantener la eficacia de la prevención de enfermedades.

Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) publicado en 2018 por Tang *et al.*, cuyo objetivo era comparar rivaroxabán solo, enoxaparina sola y enoxaparina seguida de rivaroxabán, tuvo un pequeño tamaño de muestra de 287 pacientes con menos de

100 en cada grupo. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de TEV entre todos los grupos. Encontraron que el grupo que recibió la terapia secuencial había aumentado el cumplimiento en comparación con la enoxaparina sola. La tasa de complicaciones de la herida fue mayor en el grupo de rivaroxabán. Su conclusión fue que “se especula que la aplicación clínica de la terapia secuencial es segura, conveniente, rentable y eficiente”. Sin embargo, no demostraron un beneficio significativo en su punto final primario de TEV, pero en cambio encontraron que la efectividad de la terapia secuencial se debió en parte al mayor cumplimiento y el costo más barato de la terapia. No se realizó un análisis multivariado con respecto a las tasas de cumplimiento, las causas del incumplimiento fueron multifactoriales y, en algunas partes, específicas para la población china⁽¹²⁹⁵⁾. Un ECA doble ciego buscó determinar si hubo algún beneficio después de 5 días de rivaroxabán con ácido acetilsalicílico (AAS) o continuar con rivaroxabán. Un total de 3.427 pacientes sometidos a ATC o ATR fueron aleatorizados. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en las complicaciones hemorrágicas. La combinación de AAS y rivaroxabán no fue inferior a rivaroxabán solo, pero tampoco fue superior⁽¹²⁹⁶⁾. Se publicó en 2018 un análisis retrospectivo que compara AAS solo con AAS con heparina no fraccionada (HNF). Los pacientes recibieron AAS solo, AAS con una sola dosis de HNF y AAS con múltiples dosis de HNF. Hubo 5.350 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Las cohortes no estaban emparejadas. Encontraron un aumento en la pérdida de sangre perioperatoria y un aumento en las tasas de transfusión de sangre para los pacientes que recibieron 1 o más dosis de HNF. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de TEV entre los grupos⁽¹²⁹⁷⁾.

González Della Valle *et al.* publicaron una revisión retrospectiva de 257 pacientes de alto riesgo durante un periodo de 14 años desde 2004 a 2018. Estos fueron pacientes que tuvieron una trombosis venosa profunda (TVP), una embolia pulmonar (EP) o ambas en el pasado. Su profilaxis se agrupó en AAS, anticoagulantes distintos del AAS o combinados. No se pudieron sacar conclusiones sobre la eficacia de diferentes regímenes de profilaxis, por el pequeño número de participantes y los sesgos de selección de los medicamentos⁽¹²⁹⁸⁾.

Según la literatura disponible, no se puede hacer una recomendación a favor o en contra de la terapia secuencial combinada en la profilaxis del TEV en aquellos pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos en los que existe un requisito establecido para la profilaxis del TEV. La terapia secuencial puede tener algunas ventajas en mejorar el cumplimiento

de la profilaxis prolongada del TEV, reducir el costo y reducir el riesgo de complicaciones de la herida.

James A. Larkin, Michael J. Dunbar, Emil Schemitsch

Referencias

1291. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Acta Orthop*. 2020 Feb;91(1):3-19.
1292. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
1293. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1294. Nadi S, Vreugdenburg TD, Atukorale Y, Ma N, Maddern G, Rovers M. Safety and effectiveness of aspirin and enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2019 Oct;89(10):1204-10.
1295. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92:982-8.
1296. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
1297. Sobh AH, Koueiter DM, Mells A, Siljander MP, Karadsheh MS. The Role of Aspirin and Unfractionated Heparin Combination Therapy Immediately After Total Hip and Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 2018 May 1;41(3):171-6.
1298. González Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2020 Jul;102-B(7_Supple_B)(Supple_B):71-7.

Pregunta 51: ¿Existen contraindicaciones específicas para la administración de cada agente profiláctico del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: cada agente profiláctico del TEV tiene contraindicaciones relativas y absolutas basadas en la evidencia, que deben ser consideradas y equilibradas con el riesgo de TEV del paciente.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 100,00%; en desacuerdo: 0,00%; abstención: 0,00% (consenso fuerte unánime).

Justificación: la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han utilizado en la prevención del TEV en cirugía ortopédica

durante más de 30 años⁽¹²⁹⁹⁾. Más recientemente, la profilaxis del TEV después de una artroplastia electiva de cadera y rodilla ha evolucionado con la introducción de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluidos los anticoagulantes orales inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) e inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán). La literatura reciente también revela al ácido acetilsalicílico (AAS) como seguro y efectivo en la prevención del TEV en pacientes seleccionados⁽¹³⁰⁰⁻¹³⁰³⁾.

La prevención del TEV en la práctica clínica requiere una evaluación de: i) el riesgo acumulativo de TEV de un paciente; y ii) las características del paciente que contraindicarían la profilaxis farmacológica. Un antecedente importante del paciente que contraindica el inicio de la tromboprofilaxis farmacológica del TEV postoperatorio concurrente es una indicación preoperatoria para dosis terapéuticas de anticoagulación (p.ej., anticoagulación por fibrilación auricular, TEV previo o válvulas cardíacas mecánicas). Si un paciente está en terapia anticoagulante antes de la cirugía, el mismo régimen anticoagulante debe reanudarse con seguridad después de la operación, si es adecuado. Para los otros pacientes que no están en anticoagulación antes de la cirugía, el riesgo acumulativo de TEV del paciente es el riesgo intrínseco de TEV resultante de cualquier condición médica y el riesgo adicional resultante de la cirugía o trauma. La selección del agente profiláctico del TEV adecuado o una combinación de medidas profilácticas para estos pacientes requiere la consideración de las contraindicaciones absolutas y relativas al tratamiento farmacológico profiláctico⁽¹³⁰⁴⁾.

AVK: los AVK fueron el pilar de la anticoagulación oral antes del desarrollo de los ACOD. Esta clase de medicamentos tiene la ventaja de ser administrada por vía oral; sin embargo, los AVK son un desafío en la práctica clínica, ya que exhiben considerable variabilidad en la respuesta a la dosis, tienen una ventana terapéutica estrecha y están sujetos a interacciones con muchos fármacos y con la dieta. Además, el mantenimiento de un nivel terapéutico de la anticoagulación requiere un control de laboratorio constante y el cumplimiento del paciente⁽¹³⁰⁵⁾. La incapacidad o la falta de voluntad de un paciente para cooperar en el control frecuente de laboratorio es una contraindicación para su uso.

Las contraindicaciones de los AVK para la profilaxis del TEV incluyen deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S, embarazo o insuficiencia hepática grave⁽¹³⁰⁵⁾. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal crónica. Los AVK son casi completamente metabolizados antes de la excreción urinaria; sin embargo, la recomendación para el uso de AVK en pacientes con insuficiencia re-

nal crónica (IRC) se extrapola en su mayoría de ensayos diseñados para la población general o en función de estudios observacionales, por lo que los niveles de índice internacional normalizado (*international normalized ratio* –INR–) deben observarse cercanamente. En pacientes con enfermedad hepática, el metabolismo de los AVK puede ser difícil de predecir. La enfermedad hepática también puede afectar independientemente del INR y, por lo tanto, el control rutinario del INR puede no ser una representación precisa de la dosificación terapéutica de los AVK⁽¹³⁰⁶⁾.

ACOD: los ACOD han superado algunas de las limitaciones prácticas asociadas con la terapia con AVK debido a sus propiedades farmacológicas más predecibles. Estos medicamentos tienen un inicio y una terminación de acción rápidos, menos interacciones con otros medicamentos, falta de interacciones con la vitamina K en la dieta, sin necesidad de monitorización de fármacos de rutina^(1307,1308). Esto ha llevado a una adopción clínica rápida. Antes de iniciar la profilaxis del TEV con cualquier ACOD, se deben realizar pruebas de función renal y hepática. Hay datos disponibles limitados sobre el uso de estos agentes en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, ya que estos pacientes estaban excluidos de los ensayos de fase III para ACOD. Todos los ACOD tienen un grado de excreción renal como metabolitos activos (dabigatrán, 80%; rivaroxabán, 33%; apixabán, 27%), por lo tanto, la acumulación de la medicación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal^(1306,1309,1310). Se debe tener precaución al prescribir estos medicamentos a pacientes con IRC⁽¹³¹¹⁾. Un metaanálisis reciente del uso de ACOD y warfarina en pacientes con IRC y pacientes en diálisis mostró que los ACOD tenían una eficacia significativamente mejor en pacientes con IRC en etapa temprana⁽¹³¹²⁾. Sin embargo, la eficacia y los perfiles de seguridad fueron similares en pacientes con IRC en estadios 4-5 o pacientes en diálisis⁽¹³¹²⁾. Debido a que la función renal puede disminuir con el tiempo, particularmente en pacientes de edad avanzada, la evaluación regular de la función renal durante el uso de la terapia anticoagulante es necesaria.

Rivaroxabán y apixabán están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo hemorrágico clínicamente relevante⁽¹³¹³⁻¹³¹⁵⁾. Dabigatrán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática que se espera que tenga un impacto en la supervivencia⁽¹³¹¹⁾. Si bien no es necesario ajustar la dosis requerida en casos de insuficiencia hepática leve o moderada, los ACOD deben usarse con precaución en estos pacientes.

Muchos medicamentos interfieren con la eficacia y la seguridad de los ACOD. Los antiinflamato-

rios no esteroideos (AINE) y el AAS se sabe que afectan al riesgo de sangrado, pero no interactúan directamente con los ACOD^(1306,1313). Puede existir la posibilidad de que el paciente tenga un aumento del riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o norepinefrina (ISRS/ISRN) debido a su efecto informado sobre las plaquetas. Pacientes que toman estos medicamentos además de los anticoagulantes deben ser observados de cerca por sangrado. Los ACOD son un sustrato del transportador de la glicoproteína P y, por lo tanto, la administración al mismo tiempo de los inhibidores de la glicoproteína P resulta en un aumento de la concentración plasmática de los ACOD y mayor riesgo de sangrado⁽¹³¹⁶⁾. Los inductores de la glicoproteína P pueden disminuir la eficacia antitrombótica. El uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P de leves a moderados (amiodarona, quinidina, verapamilo) debe hacerse con precaución, ya que a menudo requiere una reducción de la dosis. Los ACOD están contraindicados en pacientes que toman inhibidores potentes de la glicoproteína P (ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir)^(1313,1314). El apixabán está contraindicado en pacientes que toman inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, ritonavir).

HBPM y HNF. Además de las características del paciente que son una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trombopprofilaxis farmacológica, como sangrados activos y lesión cerebral traumática severa, también en las siguientes condiciones hematológicas el uso de HBPM o HNF debe hacerse con cuidado: coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, hemofilia u otros trastornos de la coagulación, trastornos de la función plaquetaria y trombocitopenia^(1304,1317,1318). En un estudio con pacientes trombocitopénicos no quirúrgicos, la administración de dosis tromboprolifácticas de enoxaparina parecía segura siempre que el recuento de plaquetas excediera 25.000/ μ L⁽¹³¹⁹⁾.

El uso de AAS, AINE, antiplaquetarios o anticoagulantes concomitante con el tratamiento con HBPM aumenta el riesgo de sangrado y no se recomienda^(1304,1317). Un estudio observacional prospectivo, que incluyó a 339 pacientes, mostró que la correlación más fuerte con un aumento en las reacciones adversas ocurrió con la coadministración de AAS. Para el tratamiento concomitante con AINE, la correlación fue muy baja⁽¹³²⁰⁾.

El aclaramiento de la HBPM se produce principalmente por vía renal. Esto puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia renal⁽¹³²¹⁾. Las HBPM más pequeñas son más depen-

dientes de la excreción renal que las más grandes. Datos de 3 ensayos prospectivos confirman que los pacientes con un nivel bajo de aclaramiento de creatinina (ClCr) corren el riesgo de acumular la actividad de la heparina anti-Xa cuando se trata con nadroparina o enoxaparina⁽¹³²²⁻¹³²⁴⁾. La excepción pareció ser la tinzaparina.

Un ensayo farmacocinético prospectivo multidoses⁽¹³²⁵⁾ mostró que el efecto heparina anti-Xa de la tinzaparina no parece acumularse a medida que disminuye el ClCr. A veces se prefiere HNF en pacientes con insuficiencia renal⁽¹³²⁶⁾. El aclaramiento de la HNF depende de la dosis, a diferencia de la HBPM, y puede controlarse de manera relativamente fácil^(1321,1327).

La New South Wales Clinical Excellence Commission afirmó en 2015 que la insuficiencia hepática terminal en combinación con un INR > 1,5 es una contraindicación absoluta para la profilaxis farmacológica del TEV⁽¹³²⁷⁾, lo que refleja la percepción principal de que la trombocitopenia y el INR elevado predicen el riesgo de hemorragia en pacientes cirróticos. Sin embargo, estudios previos han demostrado que niveles elevados de INR no predicen el riesgo de sangrado en pacientes con cirrosis^(1328,1329). Además, el INR elevado y la trombocitopenia no significan que los pacientes con cirrosis tengan un bajo riesgo de TEV; estos hallazgos de laboratorio son insuficientes para detectar el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes en la cirrosis hepática⁽¹³³⁰⁻¹³³²⁾. Contraindicaciones absolutas para HBPM y HNF en pacientes cirróticos son anticoagulantes concomitantes y sangrado activo, incluido el sangrado por varices⁽¹³³³⁾. En conclusión, la administración de HNF o HBPM puede ser segura en pacientes con cirrosis hepática y la decisión de iniciar un tratamiento anticoagulante no debe depender únicamente del INR y del recuento de plaquetas^(1328,1334).

Tanto la HBPM como la HNF pueden provocar inducción de trombocitopenia, una complicación inmunomediada causada por la formación de anticuerpos contra complejos de heparina y factor plaquetario 4. Estos anticuerpos se desarrollan en el 2-8% de los pacientes tratados con HBPM y el 8-17% de los pacientes que usaron HNF. Eventualmente, solo el 0,2-3% de los pacientes sensibilizados desarrollan trombocitopenia⁽¹³³⁵⁾. La trombocitopenia inducida por heparina, en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes, es una contraindicación absoluta para la administración de HNF, enoxaparina, nadroparina, dalteparina y tinzaparina^(1334,1336-1338). Se permite el uso en pacientes con antecedentes > 100 días sin anticuerpos circulantes con precaución⁽¹³³⁴⁾.

En una revisión retrospectiva de enoxaparina y HNF en 29 salas de hospital (que representan 10,516 visitas de pacientes) el 11,9% de las dosis solicitadas no se administraron, principalmente debido a la negativa del paciente⁽¹³³⁴⁾. Respecto a esto, la falta de adherencia puede considerarse una contraindicación para la administración de HBPM. Considerar el uso de profilaxis oral del TEV para pacientes no adherentes que informan que no les gustan las agujas y el dolor de las inyecciones puede mejorar la eficacia⁽¹³³⁹⁾. Como ni la HNF ni la HBPM atraviesan la placenta, las heparinas son los anticoagulantes preferidos en el embarazo^(1334,1340). No hay evidencia de fetotoxicidad o teratogenia de enoxaparina, tinzaparina o dalteparina^(1334,1337,1338). Para mujeres embarazadas que usan enoxaparina, no hay evidencia de un mayor riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis en comparación con mujeres no embarazadas⁽¹³³⁴⁾. Además, el tratamiento con enoxaparina puede continuarse durante la lactancia porque el paso esperado a la leche humana es muy bajo y la absorción oral de enoxaparina es improbable⁽¹³³⁴⁾.

Fondaparinux: la eliminación de fondaparinux ocurre principalmente por excreción urinaria de su forma no metabolizada y es, por lo tanto, prolongada en pacientes con insuficiencia renal. El uso de fondaparinux está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ClCr < 30 mL/min) y en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg. Como la eliminación de fondaparinux disminuye en un 30% en la última población de pacientes, la incidencia de sangrado mayor se duplica en comparación con los pacientes que pesan > 50 kg^(1341,1342). No existe evidencia de fetotoxicidad por administración de fondaparinux. Sin embargo, esto podría deberse a la falta de investigación adecuada en pacientes embarazadas⁽¹³⁴²⁾.

AAS: el AAS es un AINE no selectivo, ya que se une irreversiblemente a la ciclooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa-2, lo que conduce a la inactivación de la enzima a través de la acetilación⁽¹³⁴³⁾. Las dosis bajas de AAS inhiben principalmente la ciclooxigenasa-1, oponiéndose así a la síntesis de tromboxano en las plaquetas y previniendo la agregación plaquetaria^(1344,1345).

El uso de AAS está contraindicado en pacientes con hemofilia o coagulopatías congénitas, en pacientes con trombocitopenia y en presencia de un sangrado adquirido, por ejemplo, dengue o fiebre amarilla hemorrágica^(1346,1348). El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con el AAS en pacientes con úlcera péptica activa o gastritis, en pacientes con antecedentes de úlcera péptica recurrente o antecedentes de hemorragia gastrointestinal⁽¹³⁴⁸⁾, en pacientes con warfarina o si hay consumo con-

comitante de alcohol^(1346,1347). La susceptibilidad para el sangrado gastrointestinal debida a la administración de AAS es particularmente elevada en pacientes de edad avanzada⁽¹³⁴⁸⁾.

No se recomienda la administración de AAS en niños menores de 16 años a menos que los beneficios previstos superen los riesgos potenciales⁽¹³⁴⁸⁾. El AAS puede provocar el síndrome de Reye en niños que sufren de una infección viral. El síndrome de Reye causa coagulopatía y, en su forma más grave, edema cerebral e insuficiencia hepática⁽¹³⁴⁹⁾.

El AAS se elimina por vía renal. Si se administra en un régimen de dosis bajas, no se acumula en pacientes con insuficiencia renal y puede utilizarse si los beneficios superan los riesgos⁽¹³⁴⁸⁾. El efecto antiplaquetario del AAS se puede atenuar mediante unión competitiva de otro AINE a la ciclooxigenasa-1.

Sin embargo, esta interacción es muy variable entre diferentes tipos de AINE y depende del momento de la administración, la dosis de AAS y la dosis de los AINE administrados concomitantemente^(1350,1351). Este efecto competitivo se reporta para el ibuprofeno y el naproxeno^(1352,1356), pero no para el diclofenaco^(1352,1353). Los hallazgos para celecoxib son contradictorios: los estudios *in vivo* de Renda *et al.* y Wilner *et al.* no mostraron efecto atenuante de la inhibición plaquetaria por AAS^(1357,1358), mientras que un estudio *in vitro* de Saxena *et al.* y un estudio en modelos caninos realizado por Rimon *et al.* demostraron interferencia con el AAS^(1345,1356). Otro estudio encontró que la administración de AAS 2 horas antes de la dosis única de ibuprofeno podría prevenir la interacción con el AAS, aunque esta estrategia no impidió la interferencia cuando se administraron múltiples dosis de ibuprofeno⁽¹³⁵²⁾. En conclusión, la elección de administrar AAS concomitantemente con otro AINE debe guiarse por la toma de decisiones clínicas del paciente⁽¹³⁵¹⁾.

Dosis bajas de AAS (hasta 100 mg/día) parecen seguras en los primeros 6 meses de embarazo⁽¹³⁵⁹⁾. No hay datos clínicos relativos a la administración de dosis superiores a 100 mg/día. Durante el tercer trimestre del embarazo, la prescripción de AAS a dosis superiores a 100 mg/día está contraindicada^(1348,1359), debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y disfunción renal fetal. Además, toda la síntesis de inhibidores de las prostaglandinas puede causar la inhibición de las contracciones uterinas y, en consecuencia, retrasar o prolongar el trabajo de parto⁽¹³⁴⁸⁾.

No se requiere suspender la lactancia para el uso a corto plazo de AAS en su dosis recomendada. Sin embargo, la interrupción de la lactancia es necesaria en pacientes que utilizan AAS durante periodos más prolongados del tiempo⁽¹³⁴⁸⁾.

Recomendaciones para futuras investigaciones: a medida que el número de artroplastias electivas realizadas anualmente sigue aumentando, la optimización de los cuidados perioperatorios sigue siendo una prioridad. La selección de un protocolo eficaz de trombopprofilaxis es crítica y debe tener en cuenta las características del paciente, el perfil de seguridad de los medicamentos y el metabolismo de los fármacos. Todavía falta evidencia sólida para formular directrices claras, en particular para patrones de interacción de medicamentos y para pacientes con insuficiencia renal o enfermedad hepática. Los diseños de estudios prospectivos en un entorno ortopédico son necesarios para sacar conclusiones firmes para la profilaxis del TEV en estas poblaciones.

E. Bailey Terhune, Klaas Victor, Vasili Karas, Jan F.A. Somers

Referencias

- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
- Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
- Bala A, Huddleston JI 3rd, Goodman SB, Maloney WJ, Amanatullah DF. Venous Thromboembolism Prophylaxis After TKA: Aspirin, Warfarin, Enoxaparin, or Factor Xa Inhibitors? Clin Orthop Relat Res. 2017 Sep;475(9):2205-13.
- Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. Thromb Res. 2017 Jul;155:65-71.
- Schwab PE, Lavand'homme P, Yonbi J, Thienpont E. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Aug;25(8):2586-93.
- Wickham N, Gallus AS, Walters BNJ, Wilson A; NHMRC VTE Prevention Guideline Adaptation Committee. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. Intern Med J. 2012 Jun;42(6):698-708.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6)(Suppl):160S-98S.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-52.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (AD-

- VANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):807-15.
1309. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 21;67(24):2888-99.
1310. Bavalala R, Middeldorp S, Weisser G, Espinola-Klein C. Treatment of Venous Thromboembolism in Special Populations with Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(6):899-911.
1311. Pradaxa (dabigatran etexilate) - Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.pradaxa.com/78s_kwcid=AL165451314811823760761p!g!!pradaxa%20info&cid=cpc:GoogleAds:3w_pradaxa_gads_search_us_en_traffic_brand_dtc_treatment_g:GS-Branded-1Info_PH_p_kwd-pradaxa%20info&gclid=CjwKCAjwy-7CKBhMEiwAOEb7ajKX71Wd8COMsWA7155WGUP-QeJalnFKI269WJjtYra6fARXia_juxoCcv0QAvD_BwE&gclid-src=awds.
1312. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, Su YC. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021 Apr;41(4):341-51.
1313. ELIQUIS (apixaban) - Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.eliquis.com/eliquis/hcp?cid=sem_950910&ovl=isi&gclid=CjwKCAjwy7CK-BhMEiwAOEb7aoPJunnv6tfxDwToYo5SQWtTvpTc5TN-qp5sQlQq1Xx8uQCYdfbN5tsQRoC7gEQAvD_BwE&gclid-src=awds.
1314. XARELTO (rivaroxaban) - Summary of Product Characteristics. May 29, 2018. Available at: <https://www.xarelto-us.com/gateway>.
1315. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jul 5;372(9632):31-9.
1316. Pernod G, Joly M, Sonnet B. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for the treatment of cancer-associated thrombosis (which agent for which patient). *J Med Vasc*. 2020 Nov;45(65):S17-S23.
1317. Queensland Government. Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in Adult Hospitalised Patients. 2018 Dec. https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0031/812938/vte-prevention-guideline.pdf.
1318. Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, Aboagye J, Parry NG, Streiff MB, Haut ER. Venous Thromboembolism Prevention in Emergency General Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2018 May 1;153(5):479-86.
1319. Mantha S, Miao Y, Willis J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 May;43(4):514-8.
1320. Prankevicene G, Kadusevicius E, Putniene A. Influence of coadministration of antithrombotic medicines, warfarin, and NSAIDs on heparin safety: data from a prospective observational study. *J Manag Care Pharm*. 2013 Jul-Aug;19(6):478-86.
1321. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan;119(1)(Suppl):645-945.
1322. Goudable C, Saivin S, Houin G, Sie P, Boneu B, Tonhat H, Suc JM. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron*. 1991;59(4):543-5.
1323. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res*. 1991 Aug 1;63(3):385-90.
1324. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, Sié P, d'Azemar P, Necciarri J, et al. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost*. 1998 Jun;79(6):1162-5.
1325. Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselien B, Laurent M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-tla activities over 10 days. *Thromb Haemost*. 2000 Nov;84(5):800-4.
1326. Venous Thromboembolism VTE Risk Assessment Tool. Available at: https://www.ccc.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/458821/Venous-Thromboembolism-VTE-Risk-Assessment-Tool.pdf.
1327. Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2605-9.
1328. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northrup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014 Jan;34(1):26-32.
1329. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northrup PG, Reddy KR, et al; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):1039-46.
1330. Northrup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1524-8;quiz:1680.
1331. García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V, Forner MJ. [Venous thromboembolism and liver cirrhosis]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 May;100(5):259-62. Spanish.
1332. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saeette TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010 May;137(5):1145-9.
1333. Yang LS, Alukaidey S, Croucher K, Dowling D. Suboptimal use of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in cirrhotic patients. *Intern Med J*. 2018 Sep;48(9):1056-63.
1334. European Medicines Agency. Lovenox and associated names. September 17, 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lovenox-associated-names>.
1335. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2864-72.
1336. Nadroparin - Summary of Product Characteristics. Available at: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_4763_003_FinalPI_6of8.pdf.
1337. Fraxin 5000 IU - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26896#gref>.
1338. Innohep 10,000 IU/ml Solution for injection - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3632/mpc#gref>.
1339. Wong A, Kraus PS, Lau BD, Streiff MB, Haut ER, Hobson DB, Sherman KM. Patient preferences regarding pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *J Hosp Med*. 2015 Feb;10(2):108-11.
1340. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno V. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb;11(2):270-81.
1341. Amin A. Therapeutic Interchange of Parenteral Anticoagulants: Challenges for Pharmacy and Therapeutics Committees. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011 Nov 7;4(11):1475-87.
1342. Arixtra - Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtra-epar-product-information_en.pdf.

1343. Smith WL. Nutritionally essential fatty acids and biologically indispensable cyclooxygenases. *Trends Biochem Sci.* 2008 Jan;33(1):27-37.
1344. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):4-15.
1345. Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, Lee JY, Sharma NP, Yuan C, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jan 5;107(1):28-33.
1346. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). StatPearls Publishing; 2021.
1347. Walker N, Rodgers A, Gray H. Changing patterns of pharmacological thromboprophylaxis use by orthopaedic surgeons in New Zealand. *ANZ J Surg.* 2002 May;72(5):335-8.
1348. Acetylsalicylic Acid - Summary of Product Characteristics. Available at: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DK_H_2277_002_FinalSPC.pdf.
1349. Mount M, Toltzis P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Aspirin and Reye Syndrome. *J Pediatr.* 2020 Jul;222:192.
1350. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029620920373.
1351. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Jan;47(1):16-30.
1352. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournebise B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
1353. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003 Feb 15;361(9357):573-4.
1354. Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1295-301.
1355. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijine N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1;101(7):1060-3.
1356. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013 Dec 5;721(1-3):215-24.
1357. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciuilli MG, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Sep; 80(3):264-74.
1358. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):1027-30.
1359. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(8):526-30.

Pregunta 52: ¿La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con enfermedad renal necesita ser ajustada cuando se someten a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: en pacientes con enfermedad renal, los agentes farmacológicos utilizados en la profilaxis del TEV pueden necesitar un ajuste de dosis para prevenir hemorragias graves u otras complicaciones en función de sus propiedades

de bioquímicas. En la enfermedad renal avanzada inestable, la heparina no fraccionada (HNF) o la profilaxis mecánica sola pueden preferirse como profilaxis del TEV.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,58%; en desacuerdo: 0,99%; abstención: 4,43% (consenso fuerte).

Justificación: la insuficiencia renal crónica (IRC) aumenta el riesgo tanto de TEV como de sangrado debido a cambios específicos en el sistema hemostático (alteración plaquetaria, lesión endotelial, pérdida de factores naturales de coagulación y anticoagulación), toxinas urémicas y cambios proinflamatorios⁽¹³⁶⁰⁾. En comparación con la IRC en pacientes con un percentil 10-50 de función renal, existe un aumento de 2,6 veces en la razón de posibilidades del TEV en casos con menos de un percentil de función renal⁽¹³⁶¹⁾. Niveles reducidos de factor VIII, el factor de von Willebrand y la albuminuria son los más factores predictores de eventos trombóticos en casos de IRC^(1361,1362). Los catéteres venosos centrales y la fistula arteriovenosa predisponen a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) a trombosis secundaria a la alteración y la activación de las plaquetas. La IRC altera significativamente los resultados del TEV en la población, aumentando el riesgo de mortalidad por todas las causas, TEV recurrente y sangrado mayor en aproximadamente 1,4 veces⁽¹³⁶³⁾. En pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos mayores, la prevalencia de la IRC varía del 3,9 al 17% y aumenta con la edad⁽¹³⁶⁴⁻¹³⁶⁸⁾. Miric *et al.* analizaron una gran cohorte de pacientes sometidos a cirugía de artroplastia total de rodilla (ATR) (n = 41.852) y artroplastia total de cadera (ATC) (n = 20.720), considerando los códigos de la versión 9 de la International Classification of Diseases (ICD-9) y los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) para identificar pacientes con IRC; no revelaron un aumento significativo en el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) después de ambos procedimientos^(1366,1367). Sin embargo, se informó una incidencia numéricamente superior de TVP en pacientes con IRC. Por otra parte, otro análisis de un gran conjunto de datos con más de un millón los pacientes demostró un aumento del riesgo de TVP en 1,38 veces –intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,04-1,84– en pacientes con IRC⁽¹³⁶⁸⁾. Sin embargo, esta tendencia no fue confirmada para pacientes con ERET en diálisis. Un análisis de un registro prospectivo de Warth *et al.*, con una estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) preoperatoria según el nivel de creatinina sérica, presentó una tasa significativamente

mayor de complicaciones generales en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y un deterioro mayor, en comparación con pacientes sin enfermedad o con enfermedad leve pero sin una diferencia significativa para TVP y EP⁽¹³⁶⁴⁾. Otro estudio retrospectivo con el cálculo de la TFG mostró un aumento de 2,68 veces (IC 95%: 1,28-5,59) del riesgo de TVP después de artroplastia total en pacientes con TFG < 60 mL/min⁽¹³⁶⁵⁾. Un metaanálisis de Zhang *et al.* sugirió que la IRC puede aumentar el riesgo de TEV en 8,31 veces (IC 95%: 1,98-34,93) después de cirugías de columna⁽¹³⁶⁹⁾.

Además de una mayor tasa de eventos de TEV, los pacientes con IRC tienen un mayor riesgo de recibir una transfusión de sangre después de procedimientos ortopédicos mayores, especialmente si tienen anemia preoperatoria⁽¹³⁷⁰⁻¹³⁷²⁾. La IRC con albuminuria se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia de 1,4 a 2,7 veces, incluso hemorragias intracraneales, independientemente de la TFG^(1361,1362,1373,1374).

Como arma de doble filo, la diálisis puede disminuir la posibilidad de sangrado al eliminar las toxinas renales, pero conduce a episodios de sangrado por continua activación y consumo de factores de la coagulación⁽¹³⁶¹⁾. La disminución de la función renal (TFG < 30 mL/min) es uno de los factores de riesgo de hemorragia aceptados en varios modelos de evaluación de riesgos, incluyendo HAS-BLED –hipertensión, función renal/hepática alterada, accidente cerebrovascular, historial de sangrado o predisposición al mismo, índice internacional normalizado (*international normalized ratio* –INR–), ancianos, drogas/alcohol concomitantes⁽¹³⁷⁵⁾, ATRIA –anticoagulación y factores de riesgo en la fibrilación auricular⁽¹³⁷⁶⁾ y HEMORR₂HAGES –enfermedad hepática o renal, abuso de etanol, malignidad, vejez, disminución del recuento o la función de las plaquetas, nuevo sangrado, hipertensión no controlada, anemia, factores de riesgo genéticos (*CYP 2C9* snp), riesgo de caída excesivo, accidente cerebrovascular⁽¹³⁷⁷⁾.

No hay pruebas sólidas que comparen la eficacia y la seguridad de la quimioprofilaxis (con/sin profilaxis mecánica) frente a la profilaxis mecánica sola después de procedimientos ortopédicos mayores en pacientes con IRC. Sin embargo, las pautas del American College of Chest Physicians (ACCP) recomendaron la profilaxis mecánica solo después de la cirugía ortopédica en aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado, incluida la IRC (grado 2C)^(1378,1379). Las pautas de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) también recomendaron ácido acetilsalicílico (AAS), warfarina o ninguna quimioprofilaxis después de la cirugía ortopédica en aquellos que tienen tanto riesgo de sangrado como de trombosis⁽¹³⁸⁰⁾.

En 2018, las directrices europeas para la quimioprofilaxis perioperatoria recomiendan usar heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada por el peso o dosis bajas de HNF para la profilaxis del TEV en pacientes ancianos con IRC (grado 2C) y dosis bajas de HNF (grado 2C) o dosis reducidas de enoxaparina (grado 2C) o dalteparina (grado 2B) para pacientes con IRC en estado crítico⁽¹³⁸¹⁾. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico en 2018 también prefirió dosis bajas de HBPM o HNF⁽¹³⁸²⁾.

Los agentes farmacológicos requieren seguir las instrucciones específicas y las restricciones relacionadas con la función renal mientras realizamos la elección del fármaco apropiado y su dosificación para la quimioprofilaxis^(1360,1683). Por lo tanto, la warfarina y la HNF podrían usarse sin limitación. La HNF en dosis bajas puede ser apropiada en pacientes inestables con enfermedad renal, ya que tiene una vida media corta y metabolismo no renal, y su efecto anticoagulante puede revertirse fácilmente. La HBPM puede preferirse a la HNF, ya que puede administrarse una vez al día y ha disminuido el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

Además, la evidencia sugiere que no hay bioacumulación de HBPM en pacientes con TFG > 30 mL/min. Se debe usar enoxaparina según las restricciones oficiales de TFG con la posible corrección de dosis y puede requerir control de la actividad de anti-factor Xa. La dalteparina no se asoció con la bioacumulación en pacientes con IRC⁽¹³⁸⁴⁾ y fue equivalente en términos de seguridad y superior en términos de reducción del riesgo de EP en comparación con la HNF en pacientes críticos, de los cuales el 2,1% tenían IRC⁽¹³⁸⁵⁾. Tinzaparina tampoco mostró bioacumulación en pacientes con TFG > 20 mL/min⁽¹³⁸⁶⁾. La dosis de fondaparinux debe ajustarse si la TFG < 50 mL/min y se restringe si la TFG es inferior a 30 mL/min^(1383,1387,1388).

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán deben usarse apropiadamente dependiendo de la TFG con la corrección de dosis. Hay evidencia emergente de la población no quirúrgica de que, aunque los ACOD no son inferiores con respecto a su eficacia para la prevención del TEV recurrente en pacientes con IRC, son superiores en términos de seguridad en comparación con warfarina⁽¹³⁸⁹⁻¹³⁹¹⁾. Análisis de subgrupos de pacientes con IRC de los ensayos ortopédicos de fase III de los ACOD están disponibles para rivaroxabán, apixabán y dabigatrán, y no muestran interacción de eficacia y seguridad con la función renal⁽¹³⁹²⁻¹³⁹⁴⁾. Estudios retrospectivos en pacientes con IRC en estadio 4-5 no observaron diferencias significativas entre apixabán y warfarina en términos de sangrado mayor o TEV, si el uso fue menor a 3 meses^(1395,1396). Existe un análisis similar para edoxabán^(1397,1398). Un inhibidor directo

de la trombina, por ejemplo, desirudina, puede ser sugerido para la tromboprofilaxis en pacientes con IRC. Comparado con la enoxaparina después de la ATC, no fue inferior en términos de sangrado independientemente del estadio de la IRC, pero fue superior en términos de reducción del riesgo de TEV en la etapa 3b de la IRC (TFG de 30-45 mL/min)⁽¹⁹⁹⁹⁾. Este efecto puede estar relacionado con los niveles más bajos de antitrombina en la enfermedad renal avanzada. Se requiere antitrombina para la acción de la HBBPM, pero no es necesaria para los inhibidores directos de la trombina que funcionan a través de la inactivación de la circulación y la trombina unida a coágulos. En pacientes con TFG < 30 mL/min, la evidencia respecto a la eficacia y la seguridad de los agentes ACOD es insuficiente⁽¹⁹⁹²⁾.

S.M. Javad Mortazavi, Kirill Lobastov

Referencias

1360. Ribic C, Crowther M. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):188-95.
1361. Ocak G, Vossen CY, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. *Circulation*. 2014 Feb 11;129(6):683-91.
1362. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, de Borst GJ, Doevevands PA, Kappelle LJ, et al.; SMART Study Group. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018 Jan;16(1):65-73.
1363. Goto S, Haas S, Ageno W, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Weitz JJ, et al.; GARFIELD-VTE Investigators. Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2022886.
1364. Warth LC, Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Callaghan JJ. Total Joint Arthroplasty in Patients with Chronic Renal Disease: Is It Worth the Risk? *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9)(Suppl):S1-4.
1365. Li Q, Dai B, Yao Y, Song K, Chen D, Jiang Q. Chronic Kidney Dysfunction Can Increase the Risk of Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8260487.
1366. Miric A, Inacio MC, Namba RS. Can total knee arthroplasty be safely performed in patients with chronic renal disease? *Acta Orthop*. 2014 Feb;85(1):71-8.
1367. Miric A, Inacio MC, Namba RS. The effect of chronic kidney disease on total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1225-30.
1368. Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Complications and Mortality in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Comparison Between Dialysis and Renal Transplant Patients. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):465-72.
1369. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e20954.
1370. Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Filippone EJ, Tischler EH, Chen AF. Chronic Kidney Disease Linearly Predicts Outcomes After Elective Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):175-179.e2.
1371. Augustin ID, Yeoh TY, Sprung J, Berry DJ, Schroeder DR, Weingarten TN. Association between chronic kidney disease and

- blood transfusions for knee and hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2013 Jun;28(6):928-31.
1372. Kaiser C, Tillmann FP, Löchter J, Landgraaber S, Jäger M. The influence of chronic kidney disease on the duration of hospitalisation and transfusion rate after elective hip and knee arthroplasty. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jan;51(1):147-53.
1373. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1925-31.
1374. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep;27(9):2825-32.
1375. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crjns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.
1376. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58(4):395-401.
1377. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713-9.
1378. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006 May 2;144(9):673-84.
1379. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1380. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.
1381. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al.; ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):77-83.
1382. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
1383. Aursulesei V, Costache I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019 Aug;42(8):774-82.
1384. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8;168(16):1805-12.
1385. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al.; PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7;364(14):1305-14.
1386. Helfer H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Jun;20(3):223-8.
1387. Al-Shaer MH, Ibrahim T. Safety and Efficacy of Fondaparinux in Renal Impairment. *J Pharm Technol*. 2015 Aug;31(4):161-6.

1388. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e245-435. Erratum in: Chest. 2012 May;141(5):1369.
1389. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, Lefebvre M, Summa-Sorgini C, Battistella M. Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. Ann Pharmacother. 2021 Jun;55(6):711-22.
1390. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A, Poznanski NJ, Al-Hasan S, Roth DF, et al. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2021 Feb;198:103-14.
1391. Bauer KA, Homering M, Berkowitz SD. Effects of Age, Weight, Gender and Renal Function in a Pooled Analysis of Four Phase III Studies of Rivaroxaban for Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopedic Surgery. Blood. 2008;112(11):436.
1392. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. Thromb Haemost. 2011 Mar;105(3):444-53.
1393. Friedman RJ, Dahl OE, Rosenschon N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al.; RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. Thromb Res. 2010 Sep;126(3):175-82.
1394. Pineo GF, Gallus AS, Raskob GE, Chen D, Ramírez LM, Ramacciotti E, et al. Apixaban after hip or knee arthroplasty versus enoxaparin: efficacy and safety in key clinical subgroups. J Thromb Haemost. 2013 Mar;11(3):444-51.
1395. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. Ann Pharmacother. 2020 Jun;54(6):554-60.
1396. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. Ann Pharmacother. 2018 Nov;52(11):1078-84.
1397. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. Thromb J. 2015 Aug 12;13:27.
1398. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. Thromb Res. 2014 Dec;134(6):1198-204.
1399. Shorr AF, Eriksson BI, Jaffer AK, Smith J. Impact of stage 3B chronic kidney disease on thrombosis and bleeding outcomes after orthopedic surgery in patients treated with desirudin or enoxaparin: insights from a randomized trial. J Thromb Haemost. 2012 Aug;10(8):1515-20.

Pregunta 53: ¿La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) necesita ser ajustada al someterse a procedimientos de ortopedia?

Respuesta/Recomendación: la EHC por sí sola no debe considerarse una razón para mantener o ajustar la profilaxis del TEV. La decisión de modifi-

car la profilaxis del TEV debe ser multidisciplinaria e individualizada en función de los factores de riesgo tanto de TEV como de hemorragia.

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,12%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 4,39% (consenso fuerte).

Justificación: la EHC abarca un amplio espectro de etiologías y va desde enfermedades virales y abuso de alcohol hasta trastornos hereditarios y autoinmunes, que en conjunto representan la quinta causa de mortalidad a nivel mundial⁽¹⁴⁰⁰⁾. Los pacientes con EHC suelen presentar una coagulopatía asociada con un aumento del índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-). En el pasado, esta coagulopatía adquirida llevó a los médicos a la falsa percepción de que tales pacientes podrían ser considerados “autoanticoagulados”. La conocida reducción de los factores anticoagulantes es a menudo compensada por una reducción análoga de los procoagulantes.

En un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes hospitalizados, Gulley *et al.* encontraron que las tasas de eventos de TEV se duplicaron en pacientes cirróticos, 1,8 frente a 0,9%⁽¹⁴⁰¹⁾. Smith *et al.*, retrospectivamente, revisaron 410 pacientes hospitalizados con diagnóstico de cirrosis, encontrando una incidencia global de eventos de TEV del 0,7%⁽¹⁴⁰²⁾. En un estudio de cohorte nacional realizado en la población danesa, Jepsen *et al.* encontraron que el riesgo de eventos de TEV en pacientes cirróticos en la población de pacientes ambulatorios casi se duplicó con respecto a sus controles sanos y emparejados. Además, también se observó que los pacientes cirróticos, después de un TEV, tenían una mayor mortalidad a los 90 días⁽¹⁴⁰³⁾. Un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en los pacientes con cirrosis hepática también se describió con respecto a la población general por Zhang *et al.*, en una revisión sistemática sobre la prevalencia del tromboembolismo en la población asiática⁽¹⁴⁰⁴⁾.

Ha sido ampliamente reconocido que los pacientes con EHC tienen peor resultado en la cirugía ortopédica, con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada, infecciones, sangrado intraoperatorio, anemia postoperatoria que requiere transfusiones, reingreso a los 90 días y fallo del material de osteosíntesis⁽¹⁴⁰⁵⁻¹⁴⁰⁷⁾. Pocos estudios analizaron el TEV en pacientes con EHC sometidos a cirugía ortopédica. En varios estudios, la TVP y la embolia pulmonar (EP) se incluyen en una categoría más amplia de “complicaciones médicas” e, incluso si estas resultaron en un aumento en pacientes cirróticos ortopédicos, no es posible asumir un mayor riesgo sin datos extrapolados^(1406,1408-1413). Sin

embargo, la asociación entre EHC y un aumento en el TEV en la población ortopédica no es tan sencilla, pues algunos estudios reportan resultados contradictorios^(1411,1414-1416).

Por otro lado, existe un sólido cuerpo de trabajos que analizan la cuestión de la profilaxis del TEV en los pacientes hospitalizados con EHC. Una preocupación importante es su seguridad contra el sangrado. La literatura no apoya esta preocupación⁽¹⁴¹⁷⁻¹⁴²⁰⁾. Los factores de riesgo principales independientes de hemorragia en la población con EHC fueron los niveles de INR y plaquetas⁽¹⁴²⁰⁾. Existe evidencia de baja calidad sobre el perfil de seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con EHC⁽¹⁴²¹⁻¹⁴²³⁾. Las directrices recientes⁽¹⁴²⁴⁾ recomiendan el uso preferente de ACOD sobre heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el contexto de la profilaxis para el TEV en cirugía ortopédica, pero se debe cuestionar tal recomendación en pacientes con enfermedad hepática que se someten a cirugía ortopédica. Los estudios de fase III con ACOD no incluyeron sujetos con enfermedad hepática grave/daño hepático⁽¹⁴²⁵⁾.

Los datos sobre la eficacia de la profilaxis del TEV en la reducción de las tasas de TEV siguen siendo bastante conflictivos en esta población. Barclay *et al.* informaron una disminución de la incidencia de eventos de TEV en sus cohortes tratadas con anticoagulantes^(1418,1423), mientras que otros estudios no lograron obtener los mismos resultados. En una revisión sistemática sobre profilaxis del TEV en pacientes hospitalizados con EHC, Wonjarupong *et al.* no pudieron encontrar ninguna diferencia en eventos tromboembólicos y eventos hemorrágicos en pacientes con y sin profilaxis del TEV⁽¹⁴²⁶⁾. En un análisis retrospectivo, también Moorehead *et al.* no pudieron demostrar una asociación entre profilaxis y disminución del riesgo de TEV⁽¹⁴²⁷⁾. Resultados similares, no equívocos, también han sido informados por muchos otros estudios^(1402,1418,1419).

Aunque no se ha investigado ampliamente en la literatura, los pacientes con EHC que se someten a procedimientos ortopédicos no están protegidos por la coagulopatía hepática, pero también muestran una mayor tendencia hacia los eventos de TEV. En este sentido, dada la aceptable seguridad de los anticoagulantes en este grupo de pacientes, la EHC por sí sola no debe considerarse una razón para retener la profilaxis del TEV, a pesar de los resultados contradictorios sobre su eficacia en la literatura. El cirujano ortopédico debe, de todos modos, buscar el consejo de un equipo multidisciplinario de expertos en un esfuerzo por maximizar una evaluación preoperatoria completa y la atención postoperatoria. El uso de puntuaciones de riesgo como el

modelo de evaluación de riesgos de Caprini⁽¹⁴²⁸⁻¹⁴³²⁾ puede ayudar en esta población.

Filippo Randelli, Emanuele Chisari,
Vigano Martino, Claudio Cimminiello

Referencias

- Onochie E, Kayani B, Dawson-Bowling S, Millington S, Achan P, Hanna S. Total hip arthroplasty in patients with chronic liver disease: A systematic review. *SICOT J.* 2019;5:40.
- Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpun-sakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):3012-7.
- Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med.* 2013 Oct;8(10):569-73.
- Jepsen P, Tapper EB, Deleuran T, Kazankov K, Askgaard G, Sørensen HT, et al. Risk and Outcome of Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cirrhosis: A Danish Nation-wide Cohort Study. *Hepatology.* 2021 Nov;74(5):2725-34.
- Lee LH, Gallus A, Jindal R, Wang C, Wu CC. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2017 Dec;117(12):2243-60.
- Issa K, Boylan MR, Naziri Q, Perfetti DC, Maheshwari AV, Mont MA. The Impact of Hepatitis C on Short-Term Outcomes of Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Dec 2;97(23):1952-7.
- Sequeira SB, Labaran LA, Bell JE, Amin RM, Rao SS, Werner BC. Compensated Cirrhosis Is Associated With Increased Risk of Complications Following Total Hip Arthroplasty in a Large Medicare Database. *J Arthroplasty.* 2021 Apr;36(4):1361-6.e1.
- Bell JE, Amin R, Labaran LA, Sequeira SB, Rao SS, Werner BC. Impact of Compensated Cirrhosis Etiology on Postoperative Outcomes Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021 Jan;36(1):148-53.e1.
- Seol YJ, Yoon TR, Lee DH, Lee SH, Park KS. Outcome analysis of hip or knee arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *J Orthop.* 2017 Jan 4;14(1):171-5.
- Saleh A, Faour M, Sultan AA, Brigati DP, Molloy RM, Mont MA. Emergency Department Visits Within Thirty Days of Discharge After Primary Total Hip Arthroplasty: A Hidden Quality Measure. *J Arthroplasty.* 2019 Jan;34(1):20-6.
- Best MJ, Buller LT, Klika AK, Barsoum WK. Increase in perioperative complications following primary total hip and knee arthroplasty in patients with hepatitis C without cirrhosis. *J Arthroplasty.* 2015 Apr;30(4):663-8.
- Rozell JC, Courtney PM, Dattilo JR, Wu CH, Lee GC. Late Complications Following Elective Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: Who, When, and How? *J Arthroplasty.* 2017 Mar;32(3):719-23.
- Lu Y, Lin C, Stepanyan H, Álvarez AP, Bhatia NN, Kiester PD, et al. Impact of Cirrhosis on Morbidity and Mortality After Spinal Fusion. *Global Spine J.* 2020 Oct;10(7):851-5.
- Grau L, Zachwieja E, Summers SH, Massel DH, Ong A, Hernández VH, Merose O. Hepatitis C is an Independent Risk Factor for Perioperative Complications and Nonroutine Discharge in Patients Treated Surgically for Hip Fractures. *J Orthop Trauma.* 2018 Nov;32(11):565-72.
- Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, Jepsen P. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2015 Feb;86(1):108-13.
- Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 May;23(5):605-12.
- Strotman PK, Schmitt DR, Schiff A, Pinzur M. Ankle fusion in patients with chronic hepatitis C. *Foot Ankle Surg.* 2020 Feb;26(2):151-5.

1417. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy*. 2013 Apr;33(4):375-82.
1418. Yerke J, Bauer SR, Bass S, Torbic H, Militello M, Roach E, et al. Effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with liver disease. *World J Hepatol*. 2019 Apr 27;11(4):379-90.
1419. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northrup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014 Jan;34(1):26-32.
1420. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolz JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy*. 2014 Oct;34(10):1043-9.
1421. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northrup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1721-7.
1422. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, Davis KA, Tillett J. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):817-27.
1423. Steensig K, Pareek M, Krarup AL, Sogaard P, Maeng M, Tayal B, et al. Reduced stroke risk without increased bleeding risk in patients with atrial fibrillation and complicated liver cirrhosis treated with oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl_2).
1424. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, García DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
1425. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al.; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.
1426. Wongjarupong N, Laoveeravat P, Udampap P, Vantanasiri K, Bakker C. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease and the Bleeding and Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:S576-7.
1427. Moorehead KJ, Jeffres MN, Mueller SW. A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *J Pharm Pract*. 2017 Feb;30(1):58-63.
1428. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1220-3.
1429. Dauty M, Schmitt X, Menu P, Rousseau B, Dubois C. Using the Risk Assessment and Predictor Tool (RAPT) for patients after total knee replacement surgery. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Feb;55(1):4-15.
1430. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
1431. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and validation of a risk stratification system for pulmonary embolism after elective primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):187-91.
1432. Bateman DK, Dow RW, Brzezinski A, Bar-Elly HV, Kayiaros ST. Correlation of the Caprini score and venous thromboembolism incidence following primary total joint arthroplasty-results of a single-institution protocol. *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3735-41.

Pregunta 54: ¿Cuáles son las indicaciones para buscar un especialista en trombosis o una consulta de hematología para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos electivos?

Respuesta/Recomendación: a falta de datos fiables, es la opinión de este grupo de trabajo que los pacientes con trastorno hemorrágico o de la coagulación conocido o sospechado, aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, enfermedad hepatobiliar activa, con anemia significativa o trombocitopenia, o pacientes que requieren el uso continuo de antiplaquetarios y/o anticoagulantes podrían beneficiarse de un especialista en trombosis o una consulta de hematología.

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,31%; en desacuerdo: 2,82%; abstención: 1,88% (consenso fuerte).

Justificación: se han realizado ensayos controlados aleatorizados (ECA) para establecer la eficacia y la seguridad de las estrategias trombotróficas en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos y las principales estrategias están actualmente bien estudiadas⁽¹⁴³³⁾. Sin embargo, los ECA excluyen algunos pacientes para quienes las estrategias trombotróficas podrían no estar bien establecidas y se requiere individualización.

Actualmente, no hay datos sólidos sobre las indicaciones para un especialista en trombosis o una consulta de hematología y su impacto en la trombosis y/o la hemorragia posquirúrgica. Por lo tanto, es la opinión de este grupo de trabajo de la guía que los pacientes excluidos de la mayor parte del juicio contemporáneo, a saber, aquellos con trastorno hemorrágico o de la coagulación conocido o sospechado, aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, enfermedad hepatobiliar activa, con anemia significativa o trombocitopenia, o pacientes que requieren el uso continuo de antiplaquetarios y/o anticoagulantes podrían beneficiarse de consultar un especialista en trombosis o en hematología en ausencia de estrategia antitrombótica establecida por el cirujano y/o el especialista que suelen seguir al paciente.

Daniel Caldeira, Geno Merli

Referencias

1433. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012 Jun 14;344:e3675.

Pregunta 55: Si un paciente está en un grupo de "riesgo elevado" para el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV), ¿existen ciertos agentes que han aumentado la eficacia sobre otros anticoagulantes?

Respuesta/Recomendación: existe evidencia limitada para apoyar que ciertos anticoagulantes tengan una mayor eficacia sobre otros anticoagulantes. El factor específico que aumenta el riesgo de TEV del paciente debe ser considerado y el tratamiento adaptarse a esa causa específica, después de tener en cuenta la clase de fármaco y el régimen de dosificación.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,31%; en desacuerdo: 1,95%; abstención: 0,98% (consenso fuerte).

Justificación: se conoce que la presencia de ciertas condiciones aumenta el riesgo de TEV de un paciente, como cáncer^(1434,1435), vejez⁽¹⁴³⁶⁾, fibrosis quística⁽¹⁴³⁷⁾, enfermedad renal crónica (ERC)⁽¹⁴³⁸⁾ y obesidad⁽¹⁴³⁹⁾. La cirugía puede también aumentar el riesgo de TEV de un paciente, especialmente muchos tipos de cirugías ortopédicas que tienden a limitar o restringir la movilidad del paciente durante un periodo de tiempo después de un procedimiento⁽¹⁴⁴⁰⁾. Si bien hay muchos regímenes de medicamentos para combatir el mayor riesgo de la cirugía y las comorbilidades anteriores, actualmente carecemos de un consenso sobre qué fármacos, si los hay, han aumentado la eficacia en el contexto de la cirugía ortopédica realizada en pacientes con mayor riesgo de TEV^(1441,1442).

Dos estudios examinaron la profilaxis del TEV en el contexto del cáncer. Key *et al.* compararon anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) para la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer⁽¹⁴³⁵⁾. Sus resultados mostraron que ambas categorías de fármacos fueron eficaces para la profilaxis del TEV, pero los ACOD tuvieron un mayor riesgo de sangrado en comparación con la HBPM.

Los autores recomendaron apixabán, rivaroxabán o HBPM en pacientes con cáncer de alto riesgo y aconsejaron el inicio de la farmacoterapia antes de la cirugía y continuar 7-10 días después de esta. Se realizó una revisión sistemática por Lex *et al.* sobre la profilaxis del TEV en pacientes de oncología ortopédica⁽¹⁴⁴³⁾. Los autores concluyeron que existe evidencia limitada para guiar a los médicos en la profilaxis del TEV en esta población. Sugieren que se pueden utilizar técnicas tanto mecánicas como farmacológicas. También informan que ningún agente farmacológico específico ha demostrado ser superior a otros en la profilaxis del TEV.

Un estudio de Krantz *et al.* comparó la incidencia de TEV en pacientes traumatizados ancianos de alto riesgo que reciben heparina no fraccionada (HNF) o HBPM (enoxaparina)⁽¹⁴⁴⁴⁾. Encontraron una incidencia similar de TEV entre los 2 grupos, pero concluyeron que se requiere más investigación para determinar la no inferioridad de la HNF en comparación con la enoxaparina en esta población de personas mayores.

Se ha demostrado que la ERC aumenta el riesgo de TEV⁽¹⁴⁴⁵⁾. Shorr *et al.* realizaron un estudio de TEV e incidencia de sangrado en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (ATC) con ERC en etapa 3B que reciben desirudina o enoxaparina⁽¹⁴³⁸⁾. Los resultados mostraron tasas similares de eventos hemorrágicos, pero una mayor incidencia de TEV en el grupo de enoxaparina en comparación con el grupo de desirudina.

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) como una forma de profilaxis del TEV en una población obesa fue examinada por Tang *et al.*⁽¹⁴⁴⁶⁾. Este estudio comparó la incidencia de TEV en pacientes obesos frente a pacientes no obesos que reciben AAS después de ATC de revisión o artroplastia total de rodilla (ATR). El estudio reveló tasas similares de TEV entre los 2 grupos y los autores concluyeron que el AAS era seguro y eficaz para la profilaxis del TEV en pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos, aunque este estudio no incluyó otro fármaco para comparar. En otros estudios la profilaxis del TEV en poblaciones obesas ha revelado mejores resultados con regímenes de dosis altas de HBPM en comparación con los regímenes de dosificación estándar, pero estos tampoco compararon la eficacia frente a otro fármaco^(1447,1448).

En este momento, cuando la cirugía ambulatoria, especialmente en centros de cirugía alejados de los principales hospitales, está aumentando y se ha acelerado con la pandemia de 2020, es importante considerar que este tipo de prácticas puede dar lugar a crear un grupo de riesgo diferencial potencial. Venclauskas *et al.* publicaron pautas para la profilaxis perioperatoria del TEV en el ámbito de la cirugía ambulatoria⁽¹⁴⁴⁹⁾. Ellos recomiendan que pacientes con factores de riesgo adicionales de TEV sometidos a una cirugía menor deben recibir medidas generales de tromboprofilaxis y sugieren el uso de HBPM. En pacientes con factores de riesgo adicionales de TEV sometidos a una cirugía de mayor riesgo, sugieren la administración preferente de HBPM frente a otros fármacos.

Es necesario seguir trabajando para concluir si ciertos anticoagulantes son más efectivos que otros para la profilaxis del TEV en pacientes con

mayor riesgo de TEV. Debemos prestar atención a la causa específica del aumento del riesgo, junto con la dosificación del régimen de profilaxis mecánica elegida y quimioprofilaxis.

Dennis A. Sievers, William Jiranek, Ronald Navarro

Referencias

1434. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 26;117(2):219-30.
1435. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520.
1436. Kozek-Langenecker S, Fenger-Eriksen C, Thienpont E, Barauskas G; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the elderly. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb;35(2):116-22.
1437. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Feb;47(2):105-12.
1438. Shorr AF, Eriksson BI, Jaffer AK, Smith J. Impact of stage 3B chronic kidney disease on thrombosis and bleeding outcomes after orthopedic surgery in patients treated with desirudin or enoxaparin: insights from a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2012 Aug;10(8):1515-20.
1439. Shaikh S, Boneva D, Hai S, McKenney M, Elkbuli A. Venous thromboembolism chemoprophylaxis regimens in trauma and surgery patients with obesity: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Apr;88(4):522-35.
1440. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
1441. Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017 Dec;25(12):789-98.
1442. Kepler CK, McKenzie J, Kreitz T, Vaccaro A. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018 Jul 15;26(14):489-500.
1443. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, et al.; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J.* 2020 Dec;102-B(12):1743-51.
1444. Krantz EN, Philpott CD, Droege ME, Mueller EW, Ernst NE, Garber PM, et al. Retrospective Evaluation of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elderly, High-Risk Trauma Patients. *J Surg Res.* 2020 May;249:225-31.
1445. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Sep;15(5):408-12.
1446. Tang A, Sicut CS, Singh V, Rozell JC, Schwarzkopf R, Long WJ. Aspirin Use for Venous Thromboembolism Prevention Is Safe and Effective in Overweight and Obese Patients Undergoing Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021 Jul;36(7S):S337-44.
1447. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoele MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):88-93.
1448. Tran VN, Varfolomeev I, Hill G. Prophylactic Enoxaparin Dosing in Obese Orthopedic Patients: A Literature Search. *Hosp Pharm.* 2020 Dec;55(6):366-72.
1449. Venclauskas L, Llaui JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb;35(2):134-8.

Pregunta 56: ¿Debería modificarse la profilaxis perioperatoria del tromboembolismo venoso (TEV) de un paciente que se somete a un procedimiento ortopédico diagnosticado con fibrilación auricular (FA) aguda?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia para indicar que la profilaxis del TEV perioperatorio de los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos y diagnosticados con FA aguda deba ser modificada. Sin embargo, según las últimas recomendaciones de la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC), la Heart Rhythm Society (HRS) y la European Society of Cardiology (ESC), los pacientes con FA y alto riesgo de eventos embólicos deben recibir terapia anticoagulante.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,04%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 2,46% (consenso fuerte).

Justificación: según los datos publicados, el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA aumenta en presencia factores de riesgo comunes para ictus⁽¹⁴⁵⁰⁾. Se han evaluado los factores de riesgo comunes para el accidente cerebrovascular y una herramienta de riesgo clínico basada en 7 variables (CHA₂DS₂VAS₂): insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular y sexo femenino⁽¹⁴⁵⁰⁻¹⁴⁵²⁾. En todos los pacientes con FA excepto con estenosis mitral de moderada a grave o una válvula cardíaca mecánica, el CHA₂DS₂VAS₂ se utiliza para determinar el riesgo de eventos tromboembólicos y seleccionar un régimen anticoagulante independientemente del patrón de FA (paroxístico, persistente, permanente)⁽¹⁴⁵²⁻¹⁴⁵⁴⁾. Para pacientes con alto riesgo de eventos de TEV (definidos en la puntuación de CHA₂DS₂VAS₂ ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres), se recomienda la terapia anticoagulante (recomendación de clase I)⁽¹⁴⁵⁰⁻¹⁴⁵²⁾. En pacientes masculinos con FA y puntuación CHA₂DS₂VAS₂ = 2 y en mujeres con puntuación CHA₂DS₂VAS₂ = 1, se deben considerar evaluaciones individualizadas para la terapia de anticoagulación.

Algunos estudios han recomendado que, en ausencia de otros factores de riesgo de FA, las pacientes femeninas tengan un bajo riesgo de accidente cerebrovascular y proponen considerar ≥ 2 factores de riesgo no relacionados con el sexo para que las mujeres sean consideradas como de alto riesgo de eventos tromboembólicos⁽¹⁴⁵²⁻¹⁴⁵⁵⁾.

En función de las pautas de la ACC/AHA para el manejo de pacientes con FA⁽¹⁴⁵²⁾, la "FA valvular (definida como FA en el contexto de estenosis mi-

tral de moderada a severa que potencialmente requiere intervención quirúrgica, o en presencia de una válvula cardíaca mecánica) se considera una indicación para la anticoagulación a largo plazo con warfarina¹⁴, mientras que, en pacientes con FA no valvular, se recomienda la puntuación CHA₂DS₂VAS_c para la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular. En puntuación ≥ 2 en hombres o ≥ 3 en mujeres, se recomiendan anticoagulantes orales, incluidos warfarina, dabigatán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán. Asimismo, se recomienda terapia puente con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) para pacientes con FA y una válvula cardíaca mecánica sometidos a procedimientos que requieran la interrupción de la warfarina.

Además, como se mencionó anteriormente, según las directrices de la ESC de 2020 para el diagnóstico y el tratamiento de la FA⁽¹⁴⁵⁰⁾, la evaluación de riesgos de accidente cerebrovascular se ha discutido en el marco de “FA en ausencia de estenosis mitral severa o válvulas cardíacas protésicas porque la FA aumenta 5 veces el riesgo de ictus”. Es más, se menciona que la FA no paroxística se asocia con un aumento del tromboembolismo en comparación con la FA paroxística –hazard ratio (HR) ajustado multivariable: 1,38; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,19-1,61; $p < 0,001$ –. En comparación con pacientes con FA sin cardiopatía valvular (CV), “el riesgo de tromboembolismo y accidente cerebrovascular aumentan entre los pacientes con FA con CV que no sea estenosis mitral y prótesis mecánica, sobre todo debido a la edad avanzada y más comorbilidades”. Se recomienda la misma herramienta de estratificación del riesgo CHA₂DS₂VAS_c para la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular para identificar a los pacientes con riesgo de ictus.

En conclusión, no hay una diferencia específica en la profilaxis del TEV de un paciente diagnosticado con FA aguda en el periodo perioperatorio; sin embargo, estos pacientes deben ser evaluados con precisión con respecto a los factores de riesgo comunes de accidente cerebrovascular a través de la puntuación CHA₂DS₂VAS_c y recibir tratamiento con un régimen anticoagulante apropiado en condiciones de alto riesgo. De lo contrario, deben evaluarse individualmente para valorar el riesgo perioperatorio de TEV.

Roya Sattarzadeh, Xavier Griffin

Referencias

1450. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the

European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

1451. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72.
1452. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):104-32.
1453. Ahmad Y, Lip GY, Apostolakis S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Dec;10(12):1471-80.
1454. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. Eur Heart J Suppl. 2008;10(suppl_H):H4-10.
1455. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018 Feb 20;137(8):832-40.

Pregunta 57: ¿Cuál es el manejo óptimo de un paciente con parámetros de coagulación elevados, como INR alto, que va a someterse a una cirugía ortopédica de emergencia?

Respuesta/Recomendación: en pacientes con antagonistas de la vitamina K (AVK) con un índice internacional normalizado (*international normalized ratio* –INR–) elevado que requieren cirugía ortopédica de emergencia, sugerimos corrección a un INR $\leq 1,5$.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,50%; en desacuerdo: 3,00%; abstención: 3,50% (consenso fuerte).

Justificación: la prueba del tiempo de protrombina (TP) mide las vías de la coagulación comunes y extrínsecas. El TP se correlaciona con el grado de inhibición de los factores II, V, VII, X y fibrinógeno, que son sintetizados por el hígado. El INR es una expresión de los resultados de un TP en una prueba que permite la estandarización universal de la terapia anticoagulante⁽¹⁴⁵⁶⁻¹⁴⁵⁸⁾. La razón más común para un INR elevado aislado es la terapia de anticoagulación con AVK (p.ej., warfarina).

Sin embargo, un TP prolongado y un INR elevado también pueden ocurrir en deficiencia de vitamina K, anticoagulantes lúpicos, deficiencias en la vía extrínseca del factor de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, obstrucción del conducto biliar, malabsorción, desnutrición y otras

condiciones⁽¹⁴⁵⁶⁾. Además, otros anticoagulantes, incluidos los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (p.ej., rivaroxabán), hirudina, argatrobán y heparina, también pueden prolongar el TP.

Los AVK son ampliamente utilizados para una variedad de indicaciones, incluida la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares para pacientes con fibrilación auricular y para el tratamiento agudo o la prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV). Los AVK inhiben la producción hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y las proteínas C y S. El efecto clínico es medido por el INR. Estudios previos han informado que el uso de AVK se asoció con un retraso en el tiempo hasta la cirugía y mayor mortalidad para los pacientes que requieren procedimientos de ortopedia de emergencia⁽¹⁴⁵⁹⁻¹⁴⁶²⁾. Además, estos pacientes experimentan un aumento de la pérdida de sangre quirúrgica y mayor riesgo de transfusiones de glóbulos rojos⁽¹⁴⁶³⁾, por lo que es importante revertir el efecto de la anticoagulación antes de la cirugía de urgencia.

Las pautas actuales de TEV presentadas por la American Society of Hematology y el American College of Chest Physicians no proporcionan instrucciones sobre la corrección del INR para pacientes en tratamiento con AVK sometidos a cirugía de urgencia^(1457,1464). Aunque la literatura actual todavía carece de consenso en cuanto a la estrategia más adecuada de manejo para la reversión de los AVK en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de emergencia, se han formulado recomendaciones para el manejo de episodios hemorrágicos mayores relacionados con AVK. En pacientes con AVK con INR elevado y complicaciones hemorrágicas mayores, las guías de práctica clínica sugieren el uso de concentrados de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores en lugar del plasma fresco congelado (PFC), además del cese de los AVK y la administración de vitamina K intravenosa⁽¹⁴⁵⁷⁾.

La vitamina K (fitomenadiona) puede administrarse por vía oral, intravenosa o subcutánea según el valor del INR y el marco de tiempo deseado para la reversión del anticoagulante. En casos estables, semiurgentes (dentro de 24 a 36 horas), se prefiere la administración oral de dosis bajas (1-2,5 mg)⁽¹⁴⁶⁵⁻¹⁴⁶⁸⁾. Aunque la administración intravenosa de vitamina K se asocia con un riesgo de reacciones anafilactoides, tiene un efecto más rápido y puede ser más eficaz en el caso verdaderamente emergente. Para procedimientos quirúrgicos urgentes que pueden ser retrasados de 6 a 12 horas, el efecto anticoagulante de la warfarina puede revertirse o disminuirse efectivamente con 10 mg de vitamina K intravenosa⁽¹⁴⁶⁹⁻¹⁴⁷¹⁾.

Para pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos emergentes (dentro de menos de 6 horas), la transfusión de CCP de 4 factores que contiene los factores II, VII, IX y X o PFC se requiere para revertir rápidamente el efecto anticoagulante de los AVK^(1472,1473). La concentración de factores de la coagulación en el CCP es aproximadamente 25 veces mayor que la disponible en el PFC, lo que permite que se administre en pequeños volúmenes de líquido⁽¹⁴⁶⁹⁾. La inversión de la anticoagulación con CCP o PFC es temporal y disminuye después de 6 horas debido a la corta vida media del factor VII. Por lo tanto, se recomienda que se administre la vitamina K concurrentemente para garantizar un efecto de reversión sostenido. Estudios observacionales previos han demostrado que revertir el efecto de AVK a un INR $\leq 1,5$ usando la vitamina K y/o CCP o PFC es seguro y efectivo en pacientes que requieren cirugía ortopédica de emergencia^(1472,1474-1478).

Aunque se reconoce ampliamente que el uso de AVK está asociado con un retraso en el tiempo de la cirugía, así como la morbilidad y mortalidad en pacientes que requieren cirugía ortopédica de emergencia, los estudios existentes no han definido una estrategia de manejo óptimo del tratamiento para revertir el efecto anticoagulante de los AVK. No obstante, en función de la eficacia y la seguridad comprobadas de la vitamina K, el CCP de 4 factores y el PFC en el manejo de episodios de hemorragias mayores y los datos de observación tranquilizadores en pacientes que requieren cirugía ortopédica de emergencia, existe alguna evidencia que apoya la recomendación de corregir el INR a $\leq 1,5$ en pacientes con AVK que requieren cirugía de emergencia.

Marc Carrier, Alex C. Spyropoulos

Referencias

- Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jun;23(6):727-36.
- Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3257-91.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e326S-50S.
- You D, Xu Y, Ponich B, Ronksley P, Skeith L, Korley R, et al. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. *Bone Joint J*. 2021 Feb;103-B(2):222-33.

1460. Cafaro T, Simard C, Tagalakis V, Koolian M; CanVECTOR Network. Delayed time to emergency hip surgery in patients taking oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2019 Dec;184:110-4.
1461. Daugaard C, Pedersen AB, Kristensen NR, Johnsen SP. Preoperative antithrombotic therapy and risk of blood transfusion and mortality following hip fracture surgery: a Danish nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2019 Mar;30(3):583-91.
1462. Gosch M, Jacobs M, Bail H, Grueninger S, Wicklein S. Outcome of older hip fracture patients on anticoagulation: a comparison of vitamin K-antagonists and Factor Xa inhibitors. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021 Apr;141(4):637-43.
1463. Xu Y, You D, Krzyzaniak H, Ponich B, Ronskley P, Skeith L, et al. Effect of oral anticoagulants on hemostatic and thromboembolic complications in hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2566-81.
1464. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Prevention of Thrombosis P. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
1465. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6)(Suppl):160S-98S.
1466. Crowther MA, Ageno W, Schnurr T, Manfredi E, Kinnon K, García D, Douketis JD. Oral vitamin K produces a normal INR within 24 hours of its administration in most patients discontinuing warfarin. *Haematologica*. 2005 Jan;90(1):137-9.
1467. García DA, Crowther MA. Reversal of warfarin: case-based practice recommendations. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2944-7.
1468. Woods K, Douketis JD, Kathiramanathan K, Yi Q, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K to normalize the international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Oct;24(2):93-7.
1469. Curtis R, Schweitzer A, van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures. *Can J Anaesth*. 2015 Jun;62(6):634-49.
1470. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e152S-84S.
1471. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
1472. Grandone E, Ostuni A, Tiscia GL, Marongiu F, Barcellona D. Management of Patients Taking Oral Anticoagulants Who Need Urgent Surgery for Hip Fracture. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Mar;45(2):164-70.
1473. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):137-43.
1474. Buecking B, Eschbach D, Bliemel K, Oberkircher L, Struwer J, Ruchholtz S, Sachs UJ. Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery—a prospective observational study. *Thromb Res*. 2014 Jan;133(1):42-7.
1475. Gleason LJ, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. Anticoagulation management in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jan;62(1):159-64.
1476. Jay-Cailhier L, Friggeri A, Viste A, Lefevre M, Decullier E, Bernard L, et al. Safety and efficacy of a strategy of vitamin K antagonist reversal with prothrombin complex concentrates compared to vitamin K in patients with hip fracture. *Can J Surg*. 2021 Jun 4;64(3):E330-8.
1477. Mattiesson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jun 26;19(1):203.
1478. Vitale MA, Vanbeek C, Spivack JH, Cheng B, Geller JA. Pharmacologic reversal of warfarin-associated coagulopathy in geriatric patients with hip fractures: a retrospective study of thromboembolic events, postoperative complications, and time to surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011 Jul;2(4):128-34.

Pregunta 58: ¿Cuál es la modalidad óptima de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) para pacientes con trastornos hemorrágicos como hemofilia o enfermedad de von Willebrand?

Respuesta/Recomendación: la profilaxis mecánica es la mejor opción para la prevención del TEV en pacientes con trastornos hemorrágicos sometidos a cirugía ortopédica. Sin embargo, la adición de profilaxis farmacológica leve para la prevención del TEV debe ser considerada para grupos de pacientes seleccionados que pueden expresar un mayor fenotipo protrombótico y en aquellos que usan agentes de derivación de factor de la coagulación o anticuerpos monoclonales que puedan aumentar el riesgo de trombosis.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,50%; en desacuerdo: 0,00%; abstención: 3,50% (consenso fuerte).

Justificación: el mecanismo normal de coagulación de la sangre está alterado en los pacientes con trastornos de la coagulación. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia sangrado musculoesquelético, incluida la hemartrosis, como síntoma de su afección, lo que resulta en daño articular progresivo, especialmente cuando no están en régimen de reemplazo de factor de la coagulación como profilaxis temprana⁽¹⁴⁷⁹⁾. La presencia de la artropatía resultante por lo general requiere una cirugía ortopédica mayor, como la artroplastia total de rodilla (ATR) y la artroplastia total de cadera (ATC) en pacientes con trastornos de la coagulación⁽¹⁴⁸⁰⁻¹⁴⁸²⁾. En teoría, la administración perioperatoria de concentrados de factor de la coagulación para corregir un defecto hemostático conduce a un riesgo normalizado de TEV y, por lo tanto, tales pacientes tendrían entonces un riesgo similar de TEV que la población general⁽¹⁴⁸³⁾. Varias prácticas para la profilaxis del TEV han surgido como resultado de las complicaciones hemorrágicas encontradas en esta población de pacientes⁽¹⁴⁸⁴⁾. Sin embargo, no se pueden obtener resultados basados en la evidencia debido a la falta de estudios controlados.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario y tiene 2 tipos principales: la hemofilia de tipo A que se deriva de la deficiencia de factor VIII y la hemofilia de tipo B que se deriva de la deficiencia de factor IX. La mayoría (90%) de los pacientes con hemofilia desarrollan artropatía hemofílica antes de los 30 años por hemartrosis recurrentes^(1485,1486). A pesar de la alta tasa de complicaciones quirúrgicas, incluida la infección, el número de pacientes sometidos a cirugía de artroplastia (ATA) ha ido en aumento, con una mayor disponibilidad de terapia de reemplazo de factor de la coagulación^(1481,1487,1488). El riesgo de complicaciones trombóticas disminuye en pacientes con hemofilia debido a la deficiencia de factores de la coagulación⁽¹⁴⁸⁹⁾. Por otro lado, a estos pacientes se les administra terapia de reemplazo de factor de la coagulación preoperatoriamente para corregir el defecto hemostático, conduciendo potencialmente a un mayor riesgo de TEV⁽¹⁴⁹⁰⁾ postoperatorio. En este grupo de pacientes, el uso prolongado de catéteres venosos centrales, que se utilizan con frecuencia en el tratamiento⁽¹⁴⁹¹⁾, así como el uso de terapia intensiva de reemplazo de factores y de agentes de derivación, la inmovilización y los tumores malignos son conocidos por aumentar el riesgo de TEV^(1480,1492-1496). De acuerdo con la literatura, mientras que el riesgo de TEV en la población general oscila entre el 1 y el 2%^(1497,1498), la incidencia de TEV sintomático después de la cirugía ortopédica (ATC o ATR) es del 0,5-1% en pacientes con hemofilia^(1480,1483,1487). Estudios realizados con grupos de pacientes hemofílicos han demostrado que la terapia a corto plazo (2 semanas) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) puede administrarse a los pacientes que desarrollan trombosis^(1495,1499).

En un extenso estudio de encuestas que incluyó centros que brindan tratamiento para pacientes con hemofilia en Europa, se encontró que se prefiere la profilaxis farmacológica en más de la mitad de estos centros⁽¹⁵⁰⁰⁾. Según otro estudio de encuestas realizado en los EE.UU., el 67% de los participantes cree que algún tipo de profilaxis para TEV podría ser necesario en pacientes con hemofilia sometidos a ATA, mientras que solo el 37% de los participantes utiliza realmente profilaxis para TEV como parte de su práctica habitual⁽¹⁴⁸⁴⁾.

Considerando el riesgo de TEV en pacientes con trastornos de la coagulación más raros, está publicado que los pacientes con enfermedad de von Willebrand (EvW) tienen un mayor riesgo de trombosis en comparación con los pacientes con hemofilia^(1501,1502) y los eventos trombóticos están asociados con frecuencia a la cirugía⁽¹⁴⁹⁶⁾. Los eventos trombóticos también se han reportado en pacientes con deficiencia congénita del factor VII, afibrinogenemia

y deficiencia del factor XI^(1503,1504). En estos pacientes, la terapia de reemplazo del factor de la coagulación para la cirugía, la inmovilización y la edad avanzada son factores que aumentan el riesgo de TEV⁽¹⁴⁸⁰⁾. Por lo tanto, también se recomienda el uso de tromboprofilaxis para estos grupos de pacientes, así como para los pacientes con hemofilia de tipo A y B.

Estudios recientes han demostrado que las medias de compresión y los dispositivos de compresión secuencial intermitente se pueden recomendar como parte de la práctica de rutina y son beneficiosos para la prevención mecánica del TEV en pacientes con hemofilia. Por otro lado, el uso de medicamentos profilácticos para TEV, p.ej., HBPM, warfarina, heparina no fraccionada, fondaparinux y ácido acetilsalicílico, deben ser usados en función del riesgo individualizado: según el tipo y el nivel de factor reemplazado o los agentes de derivación, como los concentrados de protrombina, en combinación con anticuerpos monoclonales (emicizumab), y los factores de riesgo protrombóticos^(1483,1485,1505).

Los antifibrinolíticos se pueden usar con dosis estándar de concentrados de factor, incluidos los agentes de derivación. Sin embargo, no deben usarse con concentrados de complejo de protrombina debido al alto riesgo de tromboembolismo⁽¹⁵⁰⁵⁾.

Mustafa Akkaya, Adolfo Llinás,
Juan Sebastián Sánchez-Osorio, Mustafa Citaks

Referencias

1479. Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(Suppl 2):1-23.
1480. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory? *Thromb Res*. 2012 Oct;130(Suppl 1):S23-6.
1481. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Aug; 92(8):1085-9.
1482. Goddard NJ, Rodríguez-Merchán EC, Wiedel JD. Total knee replacement in haemophilia. *Haemophilia*. 2002 May;8(3):382-6.
1483. Pérez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS, Ashrani AA, Trousdale RT, Pruthi RK. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res*. 2015 Jan;135(1):109-13.
1484. Pradhan SM, Key NS, Boggio L, Pruthi R. Venous thrombosis prophylaxis in haemophiles undergoing major orthopaedic surgery: a survey of haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1337-8.
1485. Peng HM, Wang LC, Zhai JL, Jiang C, Weng XS, Feng B, Gao N. Incidence of Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Hemophilia Undergoing Hip and Knee Joint Replacement without Chemoprophylaxis: A Retrospective Study. *Orthop Surg*. 2019 Apr;11(2):236-40.
1486. Morais SA, du Preez HE, Akhtar MR, Cross S, Isenberg DA. Musculoskeletal complications of haematological disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):968-81.

1487. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jan;87(1):85-91.
1488. Sikkema T, Boerboom AL, Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia: a controlled retrospective cohort study. *Haemophilia.* 2011 Mar;17(2):300-3.
1489. Giampaolo A, Abbonzio F, Puopolo M, Arcieri R, Mannucci PM, Hassan HJ, et al.; Italian Association of Haemophilia Centres. Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy. *Transfus Med.* 2011 Aug;21(4):280-4.
1490. Stein MJ, Park J, Raterman S. Prevention of VTE Following total hip and knee arthroplasty in Hemophilia patients. *Orthopedics.* 2011 May;34(5):389-92.
1491. Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1727-31.
1492. Kasper CK. Postoperative thromboses in hemophilia B. *N Engl J Med.* 1973 Jul 19;289(3):160.
1493. Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med.* 1992 Dec;93(6):699-700.
1494. Pruthi RK, Heit JA, Green MM, Emilius LM, Nichols WL, Wilke JL, Gastineau DA. Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg-506Gln (factor V Leiden). *Haemophilia.* 2000 Nov;6(6):631-4.
1495. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 Jun;21(3):279-84.
1496. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012 May;18(3):e173-87.
1497. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1498. Bjørnå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Mar;88(3):386-91.
1499. Hermans C, Hammer F, Lobet S, Lambert C. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):1138-40.
1500. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009 May;15(3):639-58.
1501. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2002 Sep;88(3):378-9.
1502. Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields ML, Smith MP. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost.* 2002 Sep;88(3):387-8.
1503. Girolami A, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVIII deficiency. Critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Aug;30(2):172-8.
1504. Ruiz-Sáez A. Thrombosis in rare bleeding disorders. *Hematology.* 2012 Apr; 17(Suppl 1):S156-8.
1505. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of

Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020 Aug;26(Suppl 6):1-158.

Pregunta 59: ¿Cuál es la modalidad de profilaxis óptima para el tromboembolismo venoso (TEV) para pacientes con trastornos de la coagulación como la trombofilia?

Respuesta/Recomendación: los pacientes con trombofilia deben recibir profilaxis contra el TEV para cirugías ortopédicas y traumatológicas mayores. Recomendamos una combinación de medidas mecánicas y farmacológicas hasta 35 días después del procedimiento para cubrir el riesgo de TEV, que es difícil de estimar en frecuencia y severidad. Para procedimientos musculoesqueléticos menos invasivos, la profilaxis del TEV debe adaptarse de acuerdo con el riesgo protrombótico de cada procedimiento, con especial precaución en los de las extremidades inferiores.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,02%; en desacuerdo: 1,49%; abstención: 3,48% (consenso fuerte).

Justificación: la prevalencia de anomalías trombofílicas oscila entre el 0,02 y el 14,5%⁽¹⁵⁰⁶⁻¹⁵⁰⁹⁾ y se sabe que es un factor de riesgo independiente de eventos espontáneos de TEV, lo que aumenta el riesgo de 2 a 50 veces en estos pacientes⁽¹⁵¹⁰⁾, dependiendo de la enfermedad subyacente y su gravedad. Sin embargo, los eventos trombóticos atribuidos a la trombofilia, en ausencia de factores de riesgo adicionales, no superan ni la mitad de los casos de TEV⁽¹⁵¹¹⁾. Esto justifica la necesidad de que estén presentes varios factores de riesgo trombótico o situaciones de alto riesgo, como la cirugía, para que ocurra un evento clínico sintomático en pacientes con trombofilia hereditaria⁽¹⁵¹²⁾. La realización de una cirugía en un paciente con trombofilia hereditaria supone un riesgo de TEV 13 veces mayor al año de la intervención –odds ratio (OR): 13,3; intervalo de confianza (IC) del 95%: 7,2-24,7–⁽¹⁵¹³⁾. Además, el riesgo de TEV fue más alto durante los primeros 30 días posteriores a la cirugía (OR ajustada: 17,5; IC 95%: 9,2-33,4) y se mantuvo alto hasta los 90 días posteriores a la operación en esta población analizada⁽¹⁵¹³⁻¹⁵¹⁸⁾.

En cuanto al riesgo de TEV, las guías de tromboprofilaxis estratifican los procedimientos ortopédicos en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Todos los pacientes con trombofilia deben clasificarse en los grupos de alto riesgo de TEV, independientemente del procedimiento subyacente⁽¹⁵¹³⁾.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes o las medidas mecánicas como

objetivo primario en los subtipos específicos de trombofilia que evalúan la frecuencia de eventos de TEV después de la cirugía. De acuerdo con las pautas de 2016 sobre terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP), se recomienda individualizar la elección del anticoagulante teniendo en cuenta factores del paciente como enfermedad renal/hepática/coronaria, adherencia y preferencia. Sin embargo, no se ha descrito ningún protocolo farmacológico para pacientes con trombofilia⁽¹⁵¹⁹⁾. La baja prevalencia de la trombofilia, así como el elevado coste económico del cribado de sus subtipos, requerirían amplios recursos para responder a esta compleja cuestión clínica. Intuitivamente, uno podría considerar que una dosis más alta de medicación antitrombótica dará como resultado una mayor protección contra los eventos de TEV; sin embargo, esto afectaría a la ventana de seguridad de los anticoagulantes, aumentando la tasa de hemorragia.

Adolfo Llinás, Mustafa Citak, Mustafa Akkaya,
Juan S. Sánchez-Orsio

Referencias

1506. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610-9.
1507. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):87-93.
1508. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, Szczekliak A. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J.* 2003 Jan;21(1):25-30.
1509. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol.* 2000 Jun;22(3):133-43.
1510. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, Rana AJ, Specht L, Weksler BB, et al. The John Charnley Award: heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Dec;441(441):40-55.
1511. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Mar;11(3):140-56.
1512. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006 Apr;10(11):1-110.
1513. Zambelli R, Nemeth B, Touw CE, Rosendaal FR, Rezende SM, Cannegieter SC. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):444-51.
1514. Tsantes AG, Trikoupi IG, Papadopoulos DV, Tsante KA, Mavrogenis AF, Koulouvaris P, et al. Higher coagulation activity in hip fracture patients: A case-control study using rotational thromboelastometry. *Int J Lab Hematol.* 2021 Jun;43(3):477-84.
1515. Jetty V, Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy in Undiagnosed Familial Thrombophilia. *Orthopedics.* 2016 Nov 1;39(6):e1052-7.
1516. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Medical treatment of osteonecrosis of the knee associated with thrombophilia-hypofibrinolysis. *Orthopedics.* 2014 Oct;37(10):e911-6.
1517. Chotanaphuti T, Ongnamthip P, Silpipat S, Foojareonyos T, Roschan S, Reumthantong A. The prevalence of thrombophilia and venous thromboembolism in total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai.* 2007 Jul;90(7):1342-7.
1518. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemost.* 1999 Aug; 82(2):902-6.
1519. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-52.

Pregunta 60: ¿Cuáles son las indicaciones de uso de un filtro de vena cava inferior (VCI) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: los filtros de la VCI pueden ser considerados para pacientes que tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y en quienes la anticoagulación química está contraindicada. Los filtros de VCI no deben usarse de manera rutinaria para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), particularmente cuando se puede administrar profilaxis química.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,23%; en desacuerdo: 3,85%; abstención: 1,92% (consenso fuerte).

Justificación: el TEV es una preocupación importante en los pacientes que se someten a procedimientos ortopédicos. El TEV puede aumentar la morbilidad y la mortalidad por embolia pulmonar (EP), el síndrome posttrombótico y la TVP sintomática⁽¹⁵²⁰⁻¹⁵²⁵⁾. Sin anticoagulación, el riesgo de TEV después de una cirugía ortopédica ha sido estimado del 40-80%^(1526,1527). Los protocolos de anticoagulación están diseñados para equilibrar los beneficios de reducir estas complicaciones con los riesgos de sangrado. En pacientes con contraindicación de anticoagulación farmacológica o riesgo particularmente alto de TEV, los ortopedistas pueden considerar el uso profiláctico de un filtro de VCI.

Para la mayoría de los pacientes, la tasa de EP después de una cirugía ortopédica es baja, estimada en aproximadamente un 0,5%⁽¹⁵²⁸⁻¹⁵³²⁾. Se sabe que muchas comorbilidades aumentan el riesgo de TEV, como la edad avanzada, el cáncer, la obesidad, una escala de coma de Glasgow (*Glasgow coma scale*—GCS)—<8 y múltiples fracturas óseas^(1529,1533-1541). El riesgo de TEV es aún mayor en pacientes con antecedentes de TEV o trastornos familiares de la coagulación^(1542,1543). En estos grupos de alto riesgo, el riesgo de TEV puede acercarse al 10-15%, con un 5% de desarrollar EP después de procedimientos ortopédicos⁽¹⁵⁴³⁾.

En ensayos no aleatorizados, los filtros de VCI han demostrado su eficacia en la reducción del ries-

go de EP en pacientes de alto riesgo. En pacientes con TEV previo sometidos a artroplastia electiva, el filtro de VCI ha reducido el riesgo de EP del 5,5 al 0,8%⁽¹⁵⁴³⁾. Asimismo, en un grupo de pacientes de alto riesgo llevados a cirugía de columna, definido como fusiones > 5 niveles, tiempo de anestesia > 8 horas e inmovilización prolongada, el 3,6% desarrollaron EP en el grupo con filtro de VCI vs. el 13,1% en el grupo de control pareado⁽¹⁵⁴⁴⁻¹⁵⁴⁶⁾. Estos resultados eran retrospectivos y no controlados para la anticoagulación química moderna. Más recientemente, en pacientes con politrauma con contraindicación de anticoagulación, la colocación de filtros de VCI redujo significativamente el riesgo de EP sintomática después de una lesión, del 14,7 al 0%⁽¹⁵⁴⁷⁾.

Al decidir si colocar un filtro de VCI, los cirujanos deben considerar los riesgos asociados con la colocación de estos. Se han reportado migración del filtro y hematoma en el sitio de punción⁽¹⁵⁴⁸⁻¹⁵⁵¹⁾. Además, los filtros de VCI están asociados con mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, como el síndrome posttrombótico. Históricamente, la tasa de complicación asociada con la colocación del filtro de VCI se ha estimado en un 12%, con hasta un 20% de filtros de VCI que no se pueden quitar⁽¹⁵²¹⁾.

Estos riesgos, sin embargo, están disminuyendo a medida que la tecnología y la técnica mejoran, con cohortes recientes que demuestran tasas mucho menores de complicaciones con la retirada del filtro^(1543,1552-1553). Los avances tecnológicos y las mejoras sistemáticas en la monitorización y una mayor tasa de remoción planificada han disminuido, pero no eliminado, los riesgos de la colocación del filtro. Los filtros pueden no poderse quitar por varias razones, incluida una carga de coágulos distal al filtro, así como dificultades técnicas.

Los datos apoyan menos la utilidad de los filtros de VCI en pacientes que también reciben anticoagulación farmacológica. La mayoría de los estudios que demuestran un riesgo reducido de EP han incluido pacientes que reciben anticoagulación, pero estos estándares también han cambiado con el tiempo. Recientemente, el estudio clínico *Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption 2 (PREPIC-2)* no pudo demostrar una disminución del riesgo de EP después de la colocación de filtro de VCI en pacientes ingresados con TEV que recibieron anticoagulación farmacológica^(1549,1550).

En resumen, se ha demostrado que los filtros de VCI reducen la tasa de EP en pacientes con alto riesgo de TEV sometidos a cirugía ortopédica que no pueden tolerar la anticoagulación. La colocación y la retirada del filtro de VCI están asociadas con algunos riesgos que bordean el 10%, siendo la imposibilidad de quitar el filtro el mayor riesgo. La

colocación del filtro de VCI no debe usarse de forma rutinaria para la profilaxis del TEV, particularmente en pacientes que pueden recibir profilaxis dentro de las 24-48 horas. El uso de filtros de VCI debe limitarse a pacientes que tienen un TEV conocido o que tienen un alto riesgo de formación de coágulos y no pueden recibir profilaxis. El uso de filtros de VCI también debe considerarse en pacientes que desarrollaron TEV a pesar de estar anticoagulados farmacológicamente.

Justin E. Kleiner, Paul Tornetta III

Referencias

1520. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1521. Bass AR, Mattern CJ, Voos JE, Peterson MG, Trost DW. Inferior vena cava filter placement in orthopedic surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2010 Sep;39(9):435-9.
1522. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Sep;87(9):2097-112.
1523. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 2;95(19):1801-11.
1524. Sahni A, Lem V. Inferior vena cava filters: a concise review. *Hosp Pract (1995)*. 2011 Aug;39(3):71-8.
1525. Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec;90(12):2764-80.
1526. Ploumis A, Ponnappan RK, Bessey JT, Patel R, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in spinal trauma surgery: consensus among spine trauma surgeons. *Spine J*. 2009 Jul;9(7):530-6.
1527. Xiao S, Geng X, Zhao J, Fu L. Risk factors for potential pulmonary embolism in the patients with deep venous thrombosis: a retrospective study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Apr;46(2):419-24.
1528. Lieberman JR, Bell JA. Venous Thromboembolic Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2021 Aug 18;103(16):1556-64.
1529. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and Validation of a Risk Stratification System for Pulmonary Embolism After Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):187-91.
1530. Parvizi J, Smith EB, Pulido L, Mamelak J, Morrison WB, Purtill JJ, Rothman RH. The rise in the incidence of pulmonary embolus after joint arthroplasty: is modern imaging to blame? *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Oct;463(463):107-13.
1531. Raphael IJ, McKenzie JC, Zmislowski B, Brown DB, Parvizi J, Austin MS. Pulmonary embolism after total joint arthroplasty: cost and effectiveness of four treatment modalities. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):933-7.
1532. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
1533. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, et al.; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J*. 2020 Dec;102-B(12):1743-51.

1534. Della Valle CJ, Steiger DJ, Di Cesare PE. Thromboembolism after hip and knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998 Nov-Dec;6(6):327-36.
1535. Berber O, Vasireddy A, Nzeako O, Tavakkolizadeh A. The high-risk polytrauma patient and inferior vena cava filter use. *Injury*. 2017 Jul;48(7):1400-4.
1536. Akeda K, Matsunaga H, Imanishi T, Hasegawa M, Sakakibara T, Kasai Y, Sudo A. Prevalence and countermeasures for venous thromboembolic diseases associated with spinal surgery: a follow-up study of an institutional protocol in 209 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May 1;39(10):791-7.
1537. Schizas C, Neumayer F, Kosmopoulos V. Incidence and management of pulmonary embolism following spinal surgery occurring while under chemical thromboprophylaxis. *Eur Spine J*. 2008 Jul;17(7):970-4.
1538. Sabharwal S, Zhao C, McClemens E, Kaufmann A. Pediatric orthopaedic patients presenting to a university emergency department after visiting another emergency department: demographics and health insurance status. *J Pediatr Orthop*. 2007 Sep;27(6):690-4.
1539. Rockson HB, DiPaola CP, Connolly PJ, Stauff MP. Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Having Elective Spine Surgery: When, Why, and How Much. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jul 3;101(13):1220-9.
1540. Khatod M, Inacio MC, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.
1541. Forsythe RM, Peitzman AB, DeCato T, Rosengart MR, Watson GA, Marshall GT, et al. Early lower extremity fracture fixation and the risk of early pulmonary embolism: filter before fixation? *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):1381-8.
1542. Agarwal S, Rana A, Gupta G, Raghav D, Sharma RK. Total Knee Arthroplasty in a Diagnosed Case of Deep Vein Thrombosis - Our Experience and Review of Literature. *J Orthop Case Rep*. 2017 Jan-Feb;7(1):16-9.
1543. Ahmed O, Kim YJ, Patel MV, Luu HH, Scott B, Cohen K. Efficacy and Safety of Mechanical IVC Filtration for Preventing Pulmonary Embolism in High-Risk Orthopedic Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2586-90.
1544. Rosner MK, Kuklo TR, Tawik R, Moquin R, Ondra SL. Prophylactic placement of an inferior vena cava filter in high-risk patients undergoing spinal reconstruction. *Neurosurg Focus*. 2004 Oct 15;17(4):E6.
1545. McClendon J Jr, O'Shaughnessy BA, Smith TR, Sugrue PA, Halpin RJ, Morasch M, et al. Comprehensive assessment of prophylactic preoperative inferior vena cava filters for major spinal reconstruction in adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Jun 1;37(13):1122-9.
1546. McClendon J Jr, Smith TR, O'Shaughnessy BA, Sugrue PA, Thompson SE, Koski TR. Time to Event Analysis for the Development of Venous Thromboembolism After Spinal Fusion # 5 Levels. *World Neurosurg*. 2015 Sep;84(3):826-33.
1547. Ho KM, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wilbrow B, Lipman J, et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):328-37.
1548. Strauss EJ, Ego KA, Alaia M, Hansen D, Bashar M, Steiger D. The use of retrievable inferior vena cava filters in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 May;90(5):662-7.
1549. Partovi S, Davidson JC, Patel JJ. Implications and limitations of the PREPIC2 study-the interventionist's perspective. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Jun;6(3):259-61.
1550. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al.; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.
1551. Slullitel PAI, Díaz Dilemnia F, Stagnaro J, Revah M, Rojas L, Posadas-Martínez HOML, et al. Are there any risk factors for developing complications with the use of retrievable vena cava filters in orthopaedic surgery? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2018 Jun 11;75(2):119-27.
1552. Pan Y, Zhao J, Mei J, Shao M, Zhang J, Wu H. Evaluation of nonpermanent inferior vena cava filter placement in patients with deep venous thrombosis after lower extremity fracture: A single-center retrospective study. *Phlebology*. 2016 Sep;31(8):564-72.
1553. Power JR, Nakazawa KR, Vouyouka AG, Faries PL, Egorova NN. Trends in vena cava filter insertions and "prophylactic" use. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Sep;6(5):592-8.e6.

Pregunta 61: ¿La disponibilidad de agentes para revertir la anticoagulación influye en la elección del fármaco para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: sí. Los agentes para la profilaxis del TEV de uso común tienen perfiles de seguridad aceptable, así como lineamientos establecidos para su reversión. Algunos agentes pueden continuarse de forma segura durante la cirugía (p.ej., ácido acetilsalicílico -AAS-, clopidogrel), mientras que otros pueden revertirse rápidamente mediante la interrupción (p.ej., heparina de bajo peso molecular -HBPM-). Otros agentes como los antagonistas de la vitamina K (p.ej., la warfarina) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) requieren un intervalo de interrupción más largo antes de la cirugía o agentes de reversión costosos y de disponibilidad limitada como los complejos de concentrado de protrombina y los antidotos específicos como el idarucizumab y el andexanet. La disponibilidad y el costo son los factores que influyen en la elección estos agentes.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 98,15%; en desacuerdo: 4,25%; abstención: 6,60% (consenso fuerte).

Justificación: en general, los cirujanos ortopédicos se puedan enfrentar a uno de dos escenarios en los que se puede requerir la reversión de la anticoagulación: 1) un paciente que está anticoagulado crónicamente (p.ej., condiciones cardíacas) que se presenta con una fractura que requiere una intervención quirúrgica urgente (p.ej., fractura del fémur proximal); 2) un paciente que recibe trombopprofilaxis farmacológica a corto plazo después de un procedimiento ortopédico electivo (p.ej., artroplastia total de la articulación -ATA-) que desarrolla una complicación (p.ej., complicación de la herida o infección) o sufre una fractura que requiere intervención quirúrgica urgente. El número creciente de pacientes de edad avanzada con anticoagulación crónica y las nuevas guías de protocolos quirúrgicos de recuperación rápida han llevado a una extensa investigación sobre este tema^(1954*1963). La decisión

sobre la necesidad absoluta de revertir la anticoagulación o definir las indicaciones específicas de esta están más allá del alcance de esta revisión.

Aunque existen varias alternativas de inhibidores plaquetarios, AAS, dipiridamol y clopidogrel son los más utilizados para la profilaxis del TEV después de procedimientos ortopédicos. Por otro lado, nuevos y más potentes inhibidores plaquetarios se están usando en enfermedad cardiovascular severa. No existe agente de reversión específico para los inhibidores plaquetarios; por lo tanto, discontinuar el uso de los antiplaquetarios es el único método de reversión. No obstante, el AAS y el dipiridamol se consideran seguros para la cirugía y no se requiere la suspensión de estos antes de la anestesia neuroaxial⁽¹⁵⁶⁴⁾.

Se ha demostrado que los pacientes que reciben AAS, dipiridamol o ambos, que son llevados a cirugía de fractura del fémur proximal no tienen un aumento en la pérdida de sangre intraoperatoria⁽¹⁵⁶⁵⁾. El clopidogrel es un antiplaquetario más potente y tiene un periodo de lavado de 5 a 7 días. Del mismo modo, la evidencia reciente ha cuestionado la interrupción de clopidogrel en el contexto de cirugía urgente, ya que no se han reportado resultados negativos a pesar de un posible aumento de la tasa de transfusión sanguínea, especialmente cuando la cirugía se realiza bajo tratamiento dual AAS-clopidogrel⁽¹⁵⁶⁶⁻¹⁵⁷⁰⁾. Si se produce un sangrado inesperado o grave, el tratamiento de apoyo con transfusiones de plaquetas puede ser necesario⁽¹⁵⁷¹⁾ (**Tabla V**).

Cuando están indicadas las transfusiones de plaquetas, se deben considerar las vidas medias de los inhibidores plaquetarios y sus metabolitos. Si el

paciente está en tratamiento dual AAS-clopidogrel, la cirugía debe retrasarse al menos 12 a 24 horas después de la última toma de ambos fármacos para permitir la eliminación de los metabolitos activos libres en la circulación antes de que se administren transfusiones de plaquetas⁽¹⁵⁷¹⁻¹⁵⁷³⁾.

Desmopresina: es otra alternativa para minimizar la pérdida de sangre perioperatoria en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria, aunque la evidencia de su uso en cirugía ortopédica es escasa⁽¹⁵⁷⁴⁾.

HBPM: se desarrollaron para la profilaxis quirúrgica del TEV y se utilizan ampliamente en este contexto. Hay varios tipos diferentes de drogas y, aunque todas se derivan de la heparina no fraccionada (HNF), cada uno tiene su propia farmacocinética específica.

Protamina: es un antídoto clásico para revertir la HNF. Ambas moléculas se combinan para formar una sal, lo que convierte a la protamina en un agente de reversión altamente eficaz si se dosifica adecuadamente⁽¹⁵⁷⁵⁾. Sin embargo, revierte de forma incompleta la inhibición del factor Xa de las HBPM, a pesar de la neutralización completa del efecto de la antitrombina. Esto da como resultado una reversión de solo el 60% de los efectos de la HBPM. En consecuencia, la suspensión del fármaco es el pilar para la reversión del efecto. La cirugía generalmente se retrasa 12 horas después de la última inyección si se administran en dosis profilácticas y 24 horas en pacientes que reciben mayores dosis (terapéuticas)⁽¹⁵⁶⁴⁾.

Antagonista de la vitamina K: ya que la warfarina o el acenocumarol también se utilizan con frecuencia como profilaxis farmacológica para el TEV. La estrategia de reversión más utilizada es la suspensión

Tabla V. Costs and availability of reversal agents

	Reversal target	Availability	Cost*
Platelet transfusions	Platelet inhibitors	Widespread	\$5,258-13,117
Desmopressin	Platelet inhibitors	Widespread	\$26-50 (10 mL IV)
Protamine	UFH (LMWH less effective)	Widespread	\$34-40 (25 mL IV)
Phytonadione (vitamin K)	Vitamin K antagonists	Widespread	Around \$200 (1 mg IV) or \$30 (5 mg PO)
Prothrombin Complex Concentrates	Vitamin K antagonists (DOAC less effective)	Widespread	\$4,050-8,100
Idarucizumab	Dabigatran	Limited	\$4,500 (2.5 g/50 mL)
Andexanet alfa	Factor Xa inhibitors	Limited	\$24,750-49,500 (200 mg)
Ciraparantag	LMWH, dabigatran, factor Xa inhibitors	Not commercially available	

* Approximate cost per unit (recommended dosages/associated costs may vary according to different protocols) available at: <https://www.drugs.com/price-guide/>
DOAC: direct-oral anticoagulants; IV: intravenous; LMWH: low-molecular-weight heparin; PO: by mouth; UFH: unfractionated heparin

del fármaco y la administración intravenosa (i.v.) u oral de fitomenadiona (es decir, vitamina K) para superar el efecto antagónico mientras que el hígado aumenta la producción de factores de la coagulación. Aunque la ruta i.v. ofrece una reversión más rápida del índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-) y, por lo tanto, menos retraso preoperatorio, este proceso puede ser largo y los pacientes con protrombina (PT)-INR muy altos o con necesidad de cirugía urgente pueden requerir una reversión acelerada⁽¹⁵⁷⁶⁻¹⁵⁷⁹⁾.

Plasma fresco congelado (PFC): es una alternativa de uso común, aunque su eficacia en este contexto nunca ha sido probada definitivamente y tiene varios inconvenientes bien conocidos relacionados con la tipificación sanguínea y complicaciones relacionadas con las transfusiones debido al gran volumen de infusión necesario.

Concentrados de complejo de protrombina (CCP): ha sido demostrado que son superiores al plasma, ofreciendo una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas, una reducción más rápida del INR y menor sobrecarga de volumen sin un riesgo significativamente mayor de eventos tromboembólicos^(1580,1581). Tres productos CCP diferentes (un CCP de 3 factores, un CCP de 4 factores y un CCP activado) y el factor VII recombinante activado están disponibles comercialmente. El CCP de 4 factores es el más utilizado y ha demostrado ser superior al plasma tanto en la reducción del INR como en eficacia clínica en pacientes que requieren cirugía urgente, incluyendo procedimientos ortopédicos mayores^(1582,1583) y fracturas del fémur proximal en particular⁽¹⁵⁸⁴⁾.

En cuanto a los anticoagulantes no inhibidores de la vitamina K o ACOD, la evidencia de reversión en pacientes que necesitan cirugía urgente es escasa. Antes del advenimiento de antídotos específicos, varios ensayos han examinado el uso de CCP fuera de indicación en hemorragia mayor con resultados algo contradictorios⁽¹⁵⁸⁵⁻¹⁵⁸⁸⁾. Un estudio en pacientes sometidos a cirugía urgente (solo 8 procedimientos ortopédicos) mostró resultados favorables. Más recientemente, los agentes de inversión han sido aprobados tanto para los inhibidores directos de la trombina (es decir, dabigatrán) como para los inhibidores del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

Idarucizumab: es un fragmento monoclonal de unión antigénico/anticuerpo, que tiene 350 veces más afinidad por el dabigatrán que por la trombina y, por lo tanto, neutraliza eficazmente su actividad⁽¹⁵⁸⁹⁾. En un análisis de subgrupos de pacientes sometidos a cirugía, se demostró que ofrece hemostasia normal perioperatoria en más del 90% de 45 procedimien-

tos ortopédicos⁽¹⁵⁹⁰⁾, sin hemorragias durante el procedimiento en 31 procedimientos ortopédicos en un escenario de la vida real⁽¹⁵⁹¹⁾.

Andexanet alfa: es una proteína recombinante modificada del factor Xa que se une rápidamente a los inhibidores del factor Xa para que el factor Xa nativo pueda funcionar normalmente⁽¹⁵⁹²⁾. Aunque su uso ha sido aprobado tanto en Norteamérica (Food and Drug administration -FDA-) como en Europa (European Medicines Agency -EMA-) para pacientes con sangrado mayor, no hay datos específicos sobre pacientes que requieren cirugía urgente hasta la fecha⁽¹⁵⁹³⁾. El perfil de seguridad de idarucizumab y el uso de andexanet alfa se ha abordado en una revisión sistemática reciente y metaanálisis, que mostró que la incidencia de eventos trombóticos fue del 3,3% para idarucizumab y del 10,6% para andexanet alfa⁽¹⁵⁹⁴⁾. Este resultado debe interpretarse con cautela, ya que la incidencia de eventos trombóticos fue solo del 0,7% cuando examinamos a los pacientes que requirieron cirugía urgente o emergente (aunque no hay datos disponibles sobre andexanet alfa en este contexto)⁽¹⁵⁹⁴⁾.

Ciraparantag: es el agente más nuevo en esta categoría. Es una molécula sintética que se une a HNF y HBPM, así como a fondaparinux, dabigatrán e inhibidores del factor Xa⁽¹⁵⁹⁵⁾. En la actualidad, no hay datos de ensayos de fase III y este fármaco no ha sido aprobado para su uso clínico.

Ricardo Sousa, Humaid Al Fariri,
Muadh Alzeedi, Sultán Al Maskari

Referencias

1554. Taranu R, Redclift C, Williams P, Diamant M, Tate A, Maddox J, et al. Use of Anticoagulants Remains a Significant Threat to Timely Hip Fracture Surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2018 Mar 22;9:2151459318764150.
1555. Meinig R, Jarvis S, Orlando A, Nwafo N, Banerjee R, McNair P, et al. Is anticoagulation reversal necessary prior to surgical treatment of geriatric hip fractures? *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Feb;11(Suppl 1):S93-9.
1556. Yoo MS, Zhu S, Jiang SF, Hammer HL, McBride WJ, McCarthy CM, et al. Association of Reversal of Anticoagulation Preoperatively on 30-Day Mortality and Outcomes for Hip Fracture Surgery. *Am J Med.* 2020 Aug;133(8):969-75.e2.
1557. Kain MS, Saper D, Lybrand K, Bramlett KJ, Tornetta III P, Althausen P, et al. Postoperative Complications of Hip Fractures Patients on Chronic Coumadin: A Comparison Based on Operative International Normalized Ratio. *Geriatrics (Basel).* 2020 Jul 15;5(3):E43.
1558. Lawrence JE, Fountain DM, Cundall-Curry DJ, Carrothers AD. Do Patients Taking Warfarin Experience Delays to Theatre, Longer Hospital Stay, and Poorer Survival After Hip Fracture? *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Jan;475(1):273-9.
1559. Mattisson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jun 26;19(1):203.

1560. Meinig R, Cornutt D, Jarvis S, Salottolo K, Kelly M, Harrison P, et al. Partial warfarin reversal prior to hip fracture surgical intervention in geriatric trauma patients effects on blood loss and transfusions. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Sep 28;14:45-51.
1561. Moores TS, Chatterton BD, Walker MJ, Roberts PJ. Standardised Warfarin Reversal Expedites Time to Theatre for Fractured Neck of Femur Surgery and Improves Mortality Rates: A Matched Cohort Study. *Adv Orthop*. 2018 Oct 21;2018:4791214.
1562. Xu Y, You D, Krzyzaniak H, Ponich B, Ronskley P, Skeith L, et al. Effect of oral anticoagulants on hemostatic and thromboembolic complications in hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2566-81.
1563. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. *Am J Emerg Med*. 2016 Nov;34(11S):14-8.
1564. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.
1565. Lin SY, Huang HT, Chou SH, Ho CJ, Liu ZM, Chen CH, Lu CC. The Safety of Continuing Antiplatelet Medication Among Elderly Patients Undergoing Urgent Hip Fracture Surgery. *Orthopedics*. 2019 Sep 1;42(5):268-74.
1566. Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Mar 22;17:136.
1567. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46(6):954-62.
1568. Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Mar 25;20(1):124.
1569. Purushothaman B, Webb M, Weusten A, Bonczek S, Ramaskandhan J, Nanu A. Decision making on timing of surgery for hip fracture patients on clopidogrel. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Feb;98(2):91-5.
1570. Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury*. 2011 Nov;42(11):1277-82.
1571. Thiele T, Greinacher A. Platelet Transfusion in Perioperative Medicine. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):50-61.
1572. Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of Anti-Platelet Therapy. *Transfus Med Rev*. 2019 Apr;33(2):92-7.
1573. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Timmouth AT, Capocelli KE, et al.; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205-13.
1574. Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, Bennett S, Doree C, Trivella M, et al. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 10;7:CD001884.
1575. Holzmacher JL, Sarani B. Indications and Methods of Anticoagulation Reversal. *Surg Clin North Am*. 2017 Dec;97(6):1291-305.
1576. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):145-9.
1577. Bhatia M, Talawadekar G, Parihar S, Smith A. An audit of the role of vitamin K in the reversal of International Normalised Ratio (INR) in patients undergoing surgery for hip fracture. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Sep;92(6):473-6.
1578. Thamarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal in orthopedic trauma surgery patients. *J Orthop Trauma*. 2007 Jan;21(1):26-30.
1579. Buecking B, Eschbach D, Bliemel C, Oberkircher L, Struwer J, Ruchholtz S, Sachs UJ. Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery—a prospective observational study. *Thromb Res*. 2014 Jan;133(1):42-7.
1580. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):879-90.
1581. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res*. 2012 Feb;129(2):146-51.
1582. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2077-87.
1583. Altorjay Á, Szabó É, Boda Z, Kramer L, Ngo LY, Engl W, et al. An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total®, in anticoagulant reversal. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):485-91.
1584. Ng R, Shabani-Rad MT. Results of Octaplex for reversal of warfarin anticoagulation in patients with hip fracture. *Can J Surg*. 2019 Feb 1;62(1):14-9.
1585. Majeed A, Agren A, Holmström M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706-12.
1586. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel M, Endres M, Haeusler KG, et al.; RETRACE II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II) Investigators. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):186-96.
1587. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al.; Study Investigators. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018 May;118(5):842-51.
1588. Arachchilage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlow R, Karawitige N, Laffan M. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):808-16.
1589. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-41.
1590. Levy JH, van Ryn J, Sellke FW, Reilly PA, Elsaesser A, Glund S, et al. Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study. *Ann Surg*. 2021 Sep 1;274(3):e204-11.
1591. Faniokis J, Murwin D, Gruenfelder F, Tartakovsky I, França LR, Reilly PA, et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost*. 2020 Jan;120(1):27-35.
1592. Siegal DM, Cumutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
1593. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Cumutte JT, Lawrence JH, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-35.
1594. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J, Caldeira D. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:291-6.
1595. Sullivan DW Jr, Gad SC, Laulich B, Bakhru S, Steiner S. Nonclinical Safety Assessment of PER977: A Small Molecule Reversal Agent for New Oral Anticoagulants and Heparins. *Int J Toxicol*. 2015 Jul-Aug;34(4):308-17.

Pregunta 62: ¿El protocolo de rehabilitación postoperatoria como la deambulaci3n temprana influye en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) despu3s de procedimientos ortop3dicos?

Respuesta/Recomendaci3n: es la opini3n de este grupo que la deambulaci3n temprana reduce la incidencia de TEV despu3s de procedimientos ortop3dicos.

Fuerza de la recomendaci3n: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 99,07%; en desacuerdo: 0,93%; abstenci3n: 0,00% (consenso fuerte).

Justificaci3n: la evidencia hasta la fecha ha sido mixta en el impacto de los protocolos de rehabilitaci3n postoperatoria que incluyen deambulaci3n temprana sobre la incidencia de TEV despu3s de procedimientos ortop3dicos. La inmovilizaci3n, usada con frecuencia en procedimientos ortop3dicos o por lesiones ortop3dicas en las extremidades es un factor de riesgo para TEV^(1596,1597), especialmente en la poblaci3n anciana (> 70 a3os)⁽¹⁵⁹⁸⁾. Se desconoce la cantidad y la duraci3n de la inmovilizaci3n en relaci3n con el grado de riesgo de TEV y existe una amplia variabilidad en la literatura con respecto al riesgo para TEV por movilidad reducida. Investigaciones recientes han demostrado que una p3rdida de movilidad de m3s de 3 d3as se ha correlacionado con la presencia de trombosis venosa profunda (TVP) en ecograf3a^(1599,1600). Adicionalmente, un estudio de casos y controles de factores de riesgo para TVP en 1.272 pacientes encontr3 que los pacientes que eran ambulatorios ten3an un mayor riesgo de desarrollo de TEV con un tiempo de reposo > 6 horas—odds ratio (OR) = 1,9—o descansando en una silla o cama (OR = 5,6)⁽¹⁶⁰¹⁾.

Las gu3as de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) y del American College of Chest Physicians (ACCP) para artroplastia de cadera y rodilla sobre la profilaxis del TEV no proporcionan detalles sobre el tipo de profilaxis a utilizar. Sin embargo, s3 incluyen recomendaciones sobre la deambulaci3n precoz^(1602,1603). La movilizaci3n postoperatoria temprana tambi3n es recomendada por la European Society of Anesthesiology and Intensive Care (ESAIC) como medida general de tromboprofilaxis para la mayor3a de los procedimientos de bajo y alto riesgo⁽¹⁶⁰⁴⁾. Las gu3as anteriores recomendaban reposo en cama para los pacientes diagnosticados con una TVP en las extremidades inferiores, ya que hab3a preocupaci3n de que la deambulaci3n provocara la migraci3n del co3gulo llevando a otras complicaciones, como una embolia pulmonar (EP).

Sin embargo, los hallazgos recientes de un metaan3lisis que incluy3 5 ensayos controlados aleatorizados (ECA) con 3.048 pacientes mostraron que, en comparaci3n con el reposo en cama, la deambulaci3n temprana no se asoci3 con una mayor incidencia de una nueva EP. De hecho, se demostr3 que la deambulaci3n est3 asociada con una menor incidencia de nueva TVP/EP en comparaci3n con el reposo en cama⁽¹⁶⁰⁵⁾. Otra revisi3n sistem3tica que evaluaba el impacto de la actividad f3sica en pacientes con una TVP aguda o previa de la extremidad encontr3 que la deambulaci3n temprana era segura en pacientes con TVP aguda y ayud3 a prevenir m3s complicaciones⁽¹⁶⁰⁶⁾. La base fisiol3gica para la deambulaci3n temprana se entiende bien de acuerdo con los principios de la tri3da de Virchow. Nakao *et al.* reportaron que la deambulaci3n postoperatoria temprana se asoci3 con niveles m3s bajos de d3mero D en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide tras una artroplastia total de rodilla (ATR)⁽¹⁶⁰⁷⁾. Sin embargo, la definici3n y la duraci3n de la deambulaci3n temprana var3a seg3n los estudios⁽¹⁶⁰⁸⁾.

Adicionalmente, varios factores inciden negativamente en la deambulaci3n temprana despu3s de la cirug3a, como baja adherencia del paciente debida al dolor postoperatorio, la falta de motivaci3n intr3nseca, personal inadecuado, uso de sondas vesicales, complicaciones agudas y pol3ticas hospitalarias espec3ficas⁽¹⁶⁰⁹⁾.

Hay alguna evidencia que apoya la recomendaci3n de la deambulaci3n temprana en pacientes en postoperatorios de cirug3a ortop3dica. Pearce *et al.*⁽¹⁶¹⁰⁾ evaluaron la influencia de un protocolo de rehabilitaci3n temprana en pacientes de ATR y la tasa de TVP identificada por ecograf3a Doppler al quinto d3a del postoperatorio. El grupo de movilizaci3n temprana (inicio de la marcha < 24 h despu3s del reemplazo articular) se compar3 con una cohorte hist3rica. En el grupo de movilizaci3n temprana la incidencia de TVP fue considerablemente baja, 1,0 frente a 27,6% en el grupo control (p < 0,001). Husted *et al.*⁽¹⁶¹¹⁾ reportaron sus resultados con profilaxis farmacol3gica de corta duraci3n combinada con movilizaci3n temprana y protocolo de hospitalizaci3n reducido en 1.977 pacientes consecutivos, no seleccionados, que fueron operados de artroplastia total de cadera (ATC), primaria ATR o ATR bilateral simult3nea (ATRBS) en un protocolo de recuperaci3n r3pida entre 2004 y 2008. Los pacientes movi3zados dentro de las 4 horas posteriores a la operaci3n y con profilaxis de corta duraci3n para el TEV (1-4 d3as) tuvieron una tasa de mortalidad del 0%—intervalo de confianza (IC) del 95%: 0-0,5—. La incidencia de TVP en el 3ltimo estudio fue del 0,60, el

0,51 y el 0,0% en los pacientes a los que se les realizó ATR, ATC y ATRBS, respectivamente. En función de estos resultados, los autores concluyeron indirectamente que la movilización temprana y la hospitalización reducida se asocian a un menor riesgo de TEV después de una artroplastia y los principios de la trombopprofilaxis farmacológica prolongada de rutina deberían reconsiderarse.

En otro pequeño estudio prospectivo de pacientes con ATR, 50 pacientes que fueron movilizados en el primer día postoperatorio se compararon con 50 pacientes que tenían reposo estricto en cama durante el primer día postoperatorio. La incidencia de TEV en el grupo de movilización (7 en total) en comparación con el grupo control (16 en total) fue significativamente menor ($p = 0,03$). Además, las probabilidades de desarrollar una complicación tromboembólica se redujeron significativamente con una mayor distancia recorrida⁽¹⁶¹²⁾. Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en China encontró que la deambulación temprana dentro de las 24 horas posteriores a la ATR se asoció con una menor estancia hospitalaria, una mejor función y rango de movilidad de la rodilla, y una menor incidencia de TVP. Curiosamente, la incidencia de EP no difirió entre el grupo de deambulación precoz y el grupo control⁽¹⁶¹³⁾.

Adicionalmente, un equipo de prevención del TEV en el Boston Medical Center diseñó un protocolo que exigía la movilización postoperatoria temprana junto con la estratificación del riesgo de TEV para pacientes y encontró una reducción del 84% en la incidencia de TVP durante un periodo de 2 años en comparación con los 2 años anteriores⁽¹⁶¹⁴⁾. Esta reducción se correlacionó con el énfasis en la deambulación temprana. Sin embargo, los datos demográficos de los pacientes variaron y fueron únicamente en función de pacientes de cirugía general y cirugía vascular.

Hay algunos estudios que demuestran evidencia contraria. Un ECA que evaluó la movilización funcional temprana en la incidencia de TVP durante la inmovilización de la pierna después de cirugía de rotura del tendón de Aquiles encontró que la movilización funcional temprana no previene la alta incidencia de TVP en comparación con el manejo expectante⁽¹⁶¹⁵⁾. Se piensa que esto se explica por el dolor postoperatorio y, por lo tanto, menos carga de peso. Otra revisión sistemática de 5 ECA que evalúa el efecto de la movilización precoz después de ATC o ATR no encontró diferencias en los resultados negativos como trombosis venosa en el control versus los grupos experimentales⁽¹⁶¹⁶⁾. Ningún estudio reportó resultados negativos asociados con la movilización postoperatoria precoz.

En resumen, hay algunas pruebas directas que sugieren que la movilización temprana después de procedimientos ortopédicos puede ser protectora contra el TEV, mientras que alguna evidencia sugiere que la movilización no tiene impacto en el riesgo de TEV. Dado el bajo riesgo y el bajo costo asociado con la movilización temprana, la deambulación temprana está recomendada en todos los pacientes, si las circunstancias clínicas lo permiten.

Se necesitan ECA adicionales para ampliar la fuerza de la recomendación, así como para cuantificar mejor la duración de la movilidad reducida que conduce a un mayor riesgo de TEV, así como el momento y la duración de cuándo introducir la deambulación temprana después de procedimientos ortopédicos.

Clara A. Lobo, Kenneth A. Egol

Referencias

1596. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.
1597. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):533-53.
1598. Talec P, Gaujoux S, Samama CM. Early ambulation and prevention of post-operative thrombo-embolic risk. *J Visc Surg*. 2016 Dec;153(6S):S11-4.
1599. Hillegass E, Puthoff M, Frese EM, Thigpen M, Sobush DC, Auten B; Guideline Development Group. Role of Physical Therapists in the Management of Individuals at Risk for or Diagnosed With Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Phys Ther*. 2016 Feb;96(2):143-66.
1600. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JJ, Zebala LP, Lee CE, Finke NM, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol*. 2000 Mar;19(1):47-51.
1601. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
1602. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1603. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
1604. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al.; ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):77-83.
1605. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 11;137(1):37-41.
1606. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2008;122(6):763-73.

1607. Nakao S, Takata S, Uemura H, Nakano S, Egawa H, Kawasaki Y, et al. Early ambulation after total knee arthroplasty prevents patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis from developing postoperative higher levels of D-dimer. *J Med Invest.* 2010 Feb;57(1-2):146-51.
1608. Wainwright TW, Burgess L. Early Ambulation and Physiotherapy After Surgery. In: Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD, editors. *Enhanced Recovery After Surgery: A Complete Guide to Optimizing Outcomes.* Springer International Publishing; 2020. pp. 211-8.
1609. Chua MJ, Hart AJ, Mittal R, Harris IA, Xuan W, Naylor JM. Early mobilisation after total hip or knee arthroplasty: A multicentre prospective observational study. *PLoS One.* 2017 Jun 27;12(6):e0179820.
1610. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Mar;89(3):316-22.
1611. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørnsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010 Oct;81(5):599-605.
1612. Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickson D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg.* 2009 Jul;79(7-8):526-9.
1613. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei FX. Benefits of early ambulation within 24 h after total knee arthroplasty: a multicenter retrospective cohort study in China. *Mil Med Res.* 2021 Mar 5;8(1):17.
1614. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1095-104.
1615. Aufwerber S, Heijne A, Edman G, Grävere Silbernagel K, Ackermann PW. Early mobilization does not reduce the risk of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jan;28(1):312-9.
1616. Guerra ML, Singh PJ, Taylor NF. Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2015 Sep;29(9):844-54.

Pregunta 63: ¿Cuál es la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) óptima para pacientes que están en estricto reposo en cama antes o después de la operación?

Respuesta/Recomendación: se desconoce cuál es la tromboprofilaxis óptima en pacientes con reposo estricto en cama. Ninguna combinación de químicos y/o mecánicos (es decir, dispositivos de compresión intermitente) se puede considerar como “óptima” para la profilaxis en pacientes que estarán en reposo en cama prolongado y estricto.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,60%; en desacuerdo: 1,94%; abstención: 1,46% (consenso fuerte).

Justificación: es bien sabido que el reposo prolongado en cama aumenta el riesgo de TEV⁽¹⁶¹⁷⁾. El reposo estricto en cama durante más de 7 días, especialmente después de una fractura, es un impor-

tante factor de riesgo en el desarrollo de TEV^(1618,1619). A pesar del riesgo reconocido, hay una escasez de literatura con recomendaciones sobre la profilaxis óptima para estos pacientes⁽¹⁶²⁰⁾. Profilaxis química, incluyendo heparina de bajo peso molecular (HBPM) y heparina no fraccionada (HNF), y medidas mecánicas (como medias elásticas de compresión -MC- y dispositivos de compresión neumática intermitente -DCNI-) han sido sugeridos por algunos autores^(1621,1622).

La escasez en la literatura con respecto a la profilaxis óptima a menudo hace que los médicos prescriban anticoagulantes agresivos o prolongados para pacientes en reposo estricto en cama. Las directrices publicadas por el National Institute of Clinical Excellence (NICE)⁽¹⁶²³⁾ británico y las de la American Society of Hematology (ASH)⁽¹⁶²⁴⁾ no proporcionan recomendaciones precisas sobre cómo prevenir el TEV en pacientes que están restringidos al reposo en cama. Se recomienda HBPM hasta 12 horas desde la cirugía en fracturas de cadera si la cirugía se retrasa más allá del día de ingreso⁽¹⁶²⁴⁾. En pacientes donde la profilaxis farmacológica está contraindicada, se recomienda profilaxis mecánica que incluye DCNI o MC^(1623,1625). Una de las limitaciones comunes de estos lineamientos es que no se enfocan específicamente en el tema de “reposo en cama estricto” durante el periodo previo o posterior a la cirugía. Para pacientes que están postrados en cama debido a una enfermedad médica, la HBPM es una opción eficaz para la profilaxis^(1622,1626) y reduce los eventos relacionados con TEV, pero no reduce la mortalidad⁽¹⁶²⁷⁾. Los estudios también han demostrado que el uso de DCNI y MC es eficaz en pacientes hospitalizados con inmovilización prolongada⁽¹⁶²⁸⁻¹⁶³⁰⁾. Ho *et al.* revisaron esto en un metaanálisis y concluyeron que la combinación de DCNI con profilaxis farmacológica es más eficaz que los DCNI solos⁽¹⁶²⁹⁾.

Cabe señalar que su subanálisis no se limitó a pacientes en estricto reposo en cama, pero se trataba de pacientes hospitalizados. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico que analiza la profilaxis dosis específica en pacientes postrados en cama debido a una enfermedad aguda encontró que una dosis diaria de 20 mg de HBPM subcutánea (enoxaparina) durante 10 días es eficaz en la prevención del TEV⁽¹⁶³¹⁾.

Aunque se reconoce ampliamente que el reposo en cama aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), solo hay pruebas limitadas que abordan el agente profiláctico del TEV más óptimo en este grupo de pacientes, especialmente en lo que respecta a la cirugía ortopédica. Sin embargo, a pesar de la eficacia comprobada de la HBPM para reducir el riesgo de TEV en pacien-

tes con inmovilización y evidencia de un ECA multicéntrico, hay evidencia limitada que sugiera que la HBPM subcutánea es eficaz en la prevención del TEV.

El papel de la profilaxis combinada, incluida la química y la mecánica, incluyendo los DCNI en este subconjunto de pacientes, necesita ser analizado en estudios prospectivos bien diseñados en el futuro.

Abtin Alvand, Raja Bhaskara Rajasekaran,
Adolph J. Yates Jr.

Referencias

1617. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005 Mar 26; 365(9465):1163-74.
1618. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0121388.
1619. Xia ZN, Xiao K, Zhu W, Feng B, Zhang BZ, Lin J, et al. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018 Nov 20;13(1):291.
1620. Struijk-Mulder MC, Ettema HB, Heyne RA, Rondhuis JJ, Büller HR, Verheyen CC. Venous thromboembolism during hip plaster cast immobilisation: review of the literature. *Neth J Med*. 2014 Jan;72(1):17-9.
1621. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
1622. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CC, Büller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1093-8.
1623. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 August 13.
1624. Ktistakis I, Giannoudis V, Giannoudis PV. Anticoagulation therapy and proximal femoral fracture treatment: An update. *EFORT Open Rev*. 2017 Mar 13;1(8):310-5.
1625. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-225.
1626. Jacobs BN, Cain-Nielsen AH, Jakubus JL, Mikhail JN, Fath JJ, Regenbogen SE, Hemmila MR. Unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Jul;83(1):151-8.
1627. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):347-51.
1628. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD001484.
1629. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation*. 2013 Aug 27;128(9):1003-20.
1630. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 17;(12):CD001484.

1631. Bergmann JF, Neuhaert E; The Enoxaparin in Medicine Study Group. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost*. 1996 Oct;76(4):529-34.

Pregunta 64: ¿Hay un lugar para el uso de dispositivos de compresión intermitentes (DCI) como profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) para pacientes que deben someterse a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: sí. Los DCI brindan protección contra el desarrollo de TEV después de la cirugía ortopédica. Se ha demostrado que utilizar estos dispositivos constituye una medida profiláctica eficaz.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,81%; en desacuerdo: 3,26%; abstención: 0,93% (consenso fuerte).

Justificación: los DCI protegen contra el desarrollo de TEV después de la cirugía ortopédica principalmente por la disminución de la estasis venosa, un factor que contribuye a la formación de trombos. Directrices actuales apoyan el uso de la profilaxis mecánica para pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos^(1632,1633). La variabilidad entre los dispositivos y la falta de evidencia sólida para apoyar las modalidades individuales hace que sea difícil ponerse de acuerdo sobre recomendaciones específicas. Los DCI portátiles debajo de la rodilla que sincronizan la contracción del manguito a la señal de flujo fásico venoso pueden ser superiores a otras modalidades mecánicas^(1634,1635). La gran ventaja del uso de DCI es que se evitan las complicaciones asociadas con la anticoagulación.

Sin embargo, de forma similar a los regímenes quimioprolifáticos, el cumplimiento sigue siendo una preocupación. Algunas modalidades permiten a los proveedores monitorizar el uso del dispositivo durante la hospitalización y después del alta, lo que puede fomentar una mejor adherencia del paciente⁽¹⁶³⁶⁾.

Una revisión retrospectiva de una base de datos de artroplastia de revisión comparó el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) y DCI con warfarina y DCI. El grupo de AAS tenía tasas de embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) de 0,2 y 0,4%, respectivamente, en comparación con 0,9% para ambos en el grupo de warfarina. Además, el grupo de warfarina mostró una tasa significativamente más alta de sangrado mayor en comparación con el grupo de AAS⁽¹⁶³⁷⁾. Una revisión retrospectiva de un protocolo de profilaxis del TEV diseñado pros-

pectivamente incluyó 856 pacientes primarios y de revisión consecutivos de artroplastia total de rodilla (ATR). Los pacientes de revisión recibieron AAS con dispositivos de compresión circunferencial a la altura de la rodilla. Cada paciente fue evaluado por TVP mediante ecografía dúplex antes del alta y evaluado para TEV sintomático durante un seguimiento de 90 días. Se observaron 66 trombos, 9 pacientes tenían TVP sintomática y 3 pacientes desarrollaron EP sintomática no fatal⁽¹⁶³⁸⁾. Los autores encontraron que la incidencia de TVP tanto asintomática como sintomática en su estudio fue comparable a la del uso de agentes anticoagulantes. Los resultados de estos estudios apoyan el uso concomitante de compresión mecánica y AAS para la profilaxis del TEV, con una disminución en el riesgo de sangrado en comparación con regímenes de quimioprofilaxis.

La mayoría de los estudios que evalúan el uso de dispositivos de compresión mecánica (DCM) en pacientes ortopédicos se centran en artroplastia de las extremidades inferiores. Sin embargo, algunos estudios han evaluado su uso en procedimientos no artroplastia⁽¹⁶³⁹⁻¹⁶⁴¹⁾. Un estudio prospectivo informó tasas de TEV del 1 y el 7% en pacientes usando DCM solo después de discotomía cervical con fusión y descompresión cervical, respectivamente. Estas tasas son similares a las observadas con el uso de anticoagulantes comunes como profilaxis⁽¹⁶⁴¹⁾. Un estudio similar de pacientes que se sometieron a laminectomía lumbar con fusión de instrumentos llevó al autor a concluir que el uso de DCM fue suficiente para la profilaxis del TEV al mismo tiempo que redujo los riesgos, como hematoma, que se ven con la quimioprofilaxis⁽¹⁶⁴⁰⁾.

En un ensayo prospectivo, 1.803 pacientes alemanes sometidos a diversos procedimientos ortopédicos fueron asignados al azar para recibir un régimen quimioprofiláctico que incluye heparina de bajo peso molecular (HBPM) sola o el régimen quimioprofiláctico con DCM. Los procedimientos consistieron en artroplastia (24%), reparación de tejidos blandos de la rodilla (19%), fijación de fractura abierta (21%), resección tumoral (6%) y otros (28%). El grupo aumentado de DCI tuvo una tasa de TVP del 0,44% en comparación con un 1,66% con quimioprofilaxis sola, que fue una diferencia estadísticamente significativa. Además, el grupo de DCI demostró una tasa de TVP significativamente más baja en la artroplastia total de cadera (ATC) y ATR que el grupo de quimioprofilaxis⁽¹⁶³⁹⁾. Los 3 estudios comentaron sobre la disminución del riesgo de sangrado asociado al uso de DCM. Aunque se necesitan más estudios que evalúen su uso en procedimientos no protésicos, los estudios mencionados anteriormente sugieren que los dispositivos de compresión pue-

den reducir las tasas de TVP y EP después de varios procedimientos ortopédicos.

Algunos cirujanos ortopédicos consideran que la adopción de técnicas quirúrgicas y el manejo perioperatorio actual permiten el uso de DCI como única profilaxis. En un ensayo aleatorio que comparó el uso de un DCI portátil frente a HBPM con respecto a hemorragia mayor y eficacia después de la ATC en 392 pacientes, el dispositivo permitió la movilización del paciente y la utilización continua después del alta. La tasa de EP y TVP sintomática fue del 5% tanto en el grupo de DCI portátil como en el grupo de HBPM. Sin embargo, se detectó una diferencia significativa entre el grupo de dispositivos portátiles de compresión (0%) y el grupo de HBPM (6%) con respecto a eventos hemorrágicos⁽¹⁶⁴²⁾. Las limitaciones del estudio son que fue diseñado para detectar una diferencia en las tasas de sangrado y no la incidencia de TEV sintomática. Además, el 61% del grupo de DCI también usó AAS como parte de su régimen profiláctico. Colwell *et al.*⁽¹⁶³⁶⁾ llevó a cabo un gran estudio multicéntrico que evaluó el uso de un DCI portátil, con o sin AAS, en la prevención del TEV. En este estudio diseñado de no inferioridad del 1%, con 3.060 pacientes que se sometieron a ATR o ATC primaria, se usó un DCI perioperatoriamente durante un mínimo de 10 días. Se produjo TEV sintomático en 28 pacientes, con una tasa del 0,5 y el 1,3% en pacientes que tenían ATC y ATR, respectivamente.

Los resultados demostraron una eficacia no inferior en la prevención del TEV en comparación con el tratamiento farmacológico más utilizado, con la excepción del uso de rivaroxabán en ATR. El uso de DCI perdió el margen predeterminado de no inferioridad del 1% en un 0,06% en rivaroxabán en ATR. Los autores recomiendan que los cirujanos consideren el uso de este dispositivo de compresión móvil, con o sin AAS, como alternativa a la profilaxis farmacológica en pacientes tratados con artroplastia de las extremidades inferiores. Los hallazgos de estos estudios respaldan el aumento del AAS con compresión mecánica, particularmente en pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de las extremidades inferiores. Además, los pacientes que usaron DCI experimentaron significativamente menos sangrado mayor, con tasas similares de eventos de TEV, en comparación con los pacientes que recibieron quimioprofilaxis con HBPM.

Un ensayo prospectivo de 440 pacientes asiáticos sometidos a ATR los aleatorizó a no recibir profilaxis (grupo control), DCI, medias elásticas de compresión gradual (MCG) o HBPM. La tasa de TVP fue significativamente menor en el grupo de DCI en comparación con el grupo de control. El grupo

de HBPM también mostró una tasa de TVP estadísticamente más baja. Sin embargo, los pacientes que utilizan MCG no demostraron una tasa de TVP más baja⁽¹⁶⁴³⁾. Este estudio sugiere que el uso de DCI es superior a cualquier otra trombotoprofilaxis en la protección contra la TVP, mientras que muestra eficacia similar a la HBPM en pacientes con ATR.

En resumen, los DCI reducen efectivamente el TEV después de cirugía ortopédica de forma similar a cualquier otra quimioprofilaxis. Además, se ha demostrado que los DCI tienen mayor seguridad con respecto a las complicaciones hemorrágicas en comparación con los agentes anticoagulantes de uso común.

Colin M. Baker, Clifford Colwell

Referencias

1632. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
1633. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1634. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2279-84.
1635. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *J Arthroplasty*. 2009 Feb;24(2):310-6.
1636. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, et al. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
1637. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.
1638. Lachiewicz PF, Solleau ES. Mechanical Galf Compression and Aspirin Prophylaxis for Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Nov;464:61-4.
1639. Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 May;89(5):1050-6.
1640. Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions. *J Spinal Disord Tech*. 2006 Feb;19(1):28-31.
1641. Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Nov 15;30(22):2538-43.
1642. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KJ, et al. 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 Mar;92(3):527-35.

1643. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.

Pregunta 65: ¿Es una bomba de compresión plantar tan efectiva como un dispositivo de compresión intermitente de las extremidades inferiores para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: el uso de una bomba de compresión plantar es tan eficaz como un dispositivo de compresión intermitente de las extremidades inferiores cuando se usa en combinación con profilaxis química.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,07%; en desacuerdo: 1,97%; abstención: 2,96% (consenso fuerte).

Justificación: la trombosis venosa profunda (TVP) es una complicación prevalente precoz después de la cirugía de las extremidades inferiores y periodos de inmovilización extendidos^(1644,1646). La prevención de estos eventos es, por lo tanto, de gran importancia después de la cirugía ortopédica del miembro inferior. La bomba de compresión plantar es un método reconocido de profilaxis del TEV después de cirugía ortopédica⁽¹⁶⁴⁷⁾. La bomba de compresión plantar funciona de manera similar al dispositivo de compresión neumática intermitente (DCNI) de las extremidades inferiores, que simula la carga activa de peso en el paciente encamado a través de aumentos repentinos e intermitentes en el caudal venoso. En general, se ha demostrado que la bomba de compresión plantar mantiene la circulación venosa como la deambulación normal^(1647,1649).

Varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) han evaluado la eficacia de la bomba de compresión plantar contra la TVP y la embolia pulmonar (EP) después de procedimientos ortopédicos. Aunque a menudo se reporta un efecto significativo^(1647,1650-1653), hubo limitaciones en muchos de estos estudios, incluidos tamaños de muestra pequeños^(1647,1650-1652) y una falta de análisis de poder^(1647,1650-1654). Además, la TVP y la EP fueron diagnosticadas por ecografía dúplex postoperatoria, venografía ascendente o gammagrafía de perfusión independientemente de los síntomas, lo que probablemente sobrestima el número de eventos^(1647,1650,1651,1653,1655).

Varios estudios han demostrado que la bomba de compresión plantar no es efectiva como monoterapia contra el TEV^(1651,1654-1658). Por ejemplo, una única revisión retrospectiva grande de 1.659 pacientes con artroplastia total de cadera (ATC) primaria encontró

que la bomba de compresión plantar sola parece ser menos eficaz en la prevención de TVP⁽¹⁶⁵⁸⁾. Pacientes que solo usaron la bomba de compresión plantar tuvieron una incidencia significativamente mayor de TVP (9,5%) en comparación con los que recibieron tratamiento combinado (profilaxis mecánica y química: fondaparinux 0,7%, enoxaparina 0,0%).

Sin embargo, se informa consistentemente que la profilaxis combinada que consiste en una bomba de compresión plantar y quimioprofilaxis reduce significativamente el riesgo de TVP en comparación con la administración de quimioprofilaxis sola después de procedimientos de cirugía ortopédica^(1651,1654,1655,1658-1661). Un ECA de Sakai *et al.* evaluó la eficacia de la bomba de compresión plantar en 120 pacientes que recibieron edoxabán después de una artroplastia total de rodilla (ATR)⁽¹⁶⁵⁶⁾. La incidencia de la TVP se redujo significativamente con la profilaxis combinada de la bomba de compresión plantar con edoxabán (31,0%) en comparación con el grupo de control con edoxabán solo (17,7%).

Una pequeña cantidad de estudios compararon directamente la bomba de compresión plantar con el DCNI de la extremidad inferior. Aunque un solo estudio encontró que los DCNI se prefieren a la bomba de compresión plantar en profilaxis combinada del TEV⁽¹⁶⁴⁸⁾, la mayoría de los estudios no reportan diferencias significativas entre los dos^(1658,1660-1664). Un estudio comparativo de 121 pacientes evalúa la eficacia del DCNI de las extremidades inferiores y la bomba de compresión plantar comparando los valores de dímero D pre- y postoperatorios después de ATR⁽¹⁶⁶³⁾. A los 7 días del postoperatorio, el valor medio del dímero D se redujo significativamente para ambas bombas (<10 µg/mL), mientras que en pacientes que no usaban bomba fue significativamente más elevado (16,5 µg/mL)⁽¹⁶⁶³⁾. Aunque los resultados son prometedores, hay datos limitados sobre la correlación entre los casos clínicos reales de TVP y el valor del dímero D, lo que socava la fuerza de estos hallazgos⁽¹⁶⁶⁵⁾. Un ensayo controlado no aleatorizado de Spain *et al.* comparó la incidencia de TVP en 184 pacientes de alto riesgo con fracturas de las extremidades inferiores usando la bomba de compresión plantar u otro DCNI de la extremidad inferior⁽¹⁶⁶⁴⁾. La incidencia de TVP (7% DCNI; 3% bomba de compresión plantar) y la de EP (bomba de 2 pies; 1 DCNI) fueron similares entre los grupos. Curiosamente, la bomba del pie puede tener mayor cumplimiento y satisfacción del paciente que otros DCNI de las extremidades inferiores^(1654,1655). Las razones populares para el incumplimiento de los pacientes hospitalizados incluyen calor/sudoración, incomodidad y trastornos del sueño^(1648,1654,1655,1666-1668). Dado que la distensibilidad de los DCNI de la extremidad inferior es generalmente baja y los aparatos a

menudo se colocan incorrectamente, un dispositivo más pequeño y simple como la bomba de compresión plantar puede ser una opción más fácil de usar y mejor tolerada^(1667,1669,1670).

En conclusión, solo unos pocos estudios compararon la bomba de compresión plantar con otro DCNI y ninguno de estos medios mecánicos demostró ser superior a otro para la profilaxis del TEV. Sin embargo, el cumplimiento del paciente y la facilidad de uso son probablemente mejor con una bomba de compresión plantar. Una revisión sistemática y el metaanálisis de 6 ECA encontró que un DCNI de las extremidades inferiores combinado con profilaxis química disminuye el riesgo de TVP después de ATR y ATC en comparación con la profilaxis química solo⁽¹⁶⁷¹⁾. Asimismo, las directrices actuales del American College of Chest Physicians recomiendan combinar agentes químicos antitrombóticos con DCNI durante la hospitalización de un paciente⁽¹⁶⁷¹⁾. En función de la evidencia actual, conclusiones similares pueden dibujarse con respecto al uso de una bomba de compresión plantar. Por lo tanto, la bomba de compresión plantar es tan efectiva como otros tipos de DCNI para las extremidades inferiores, cuando se usa en combinación con profilaxis química.

Tara G. Moncman, Alexander C. Top,
Brian S. Winters, Charles Deltour, Jan F. Noyez

Referencias

1644. Imberti D, Bianchi C, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Gallorani M, Corrao G. Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study. *Intern Emerg Med.* 2012 Jun;7(3):243-9.
1645. Leizorovici A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A; SMART Study Group. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost.* 2005 Jan;3(1):28-34.
1646. Choi BY, Huo MH. Venous thromboembolism following total knee replacement. *J Surg Orthop Adv.* 2007 Spring;16(1):31-5.
1647. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Jan;74(1):45-9.
1648. Westrich GH, Taveras NA. Thromboembolic Disease Prophylaxis in Orthopaedic Surgery: Use of Mechanical Compression Devices. *Tech Orthop.* 2004;19(4):283-92.
1649. Gardner AMN, Fox RH. The venous footpump: influence on tissue perfusion and prevention of venous thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Oct;51(10):1173-8.
1650. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, Nixon JE. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Jan;74(1):50-2.
1651. Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993 Feb;8(1):57-61.
1652. Asano H, Matsubara M, Suzuki K, Morita S, Shinomiya K. Prevention of pulmonary embolism by a foot sole pump. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Nov;83(8):1130-2.

1653. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump. *J Bone Joint Surg Br.* 1994 Jul;76(4):579-83.
1654. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Aug;80(8):1158-66.
1655. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Jul;86(5):639-42.
1656. Sakai T, Izumi M, Kumagai K, Kidera K, Yamaguchi T, Asahara T, et al. Effects of a Foot Pump on the Incidence of Deep Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Patients Given Edoxaban: A Randomized Controlled Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(1):e2247.
1657. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Jul;81(4):654-9.
1658. Ishibe M, Kariya S. Deep venous thrombosis after mini-posterior total hip arthroplasty in Japanese patients. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6):684-7.
1659. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, Windsor RE, Ghelman B. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1990 Jan;72(1):27-31.
1660. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Jun;78(6):826-34.
1661. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006 Sep;21(6)(Suppl 2):139-43.
1662. Ilgenfritz FM, Meier JR. Venous velocity increase with a pneumatic foot compression garment. *Angiology.* 1994 Nov;45(11):949-52.
1663. Fujisawa M, Naito M, Asayama I, Kambe T, Koga K. Effect of calf-high intermittent pneumatic compression device after total hip arthroplasty: comparative analysis with plantar compression on the effectiveness of reducing thrombogenesis and leg swelling. *J Orthop Sci.* 2003;8(6):807-11.
1664. Spain DA, Bergamini TM, Hoffmann JF, Carrillo EH, Richardson JD. Comparison of sequential compression devices and foot pumps for prophylaxis of deep venous thrombosis in high-risk trauma patients. *Am Surg.* 1998 Jun;64(6):522-5;discussion:525-6.
1665. 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 Feb;77(2):267-9.
1666. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc.* 2000 Fall;9(3):182-6.
1667. Chan JC, Roche SJ, Lenehan B, O'sullivan M, Kaar K. Compliance and satisfaction with foot compression devices: an orthopaedic perspective. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Sep;127(7):567-71.
1668. Anand S, Asumu T. Patient acceptance of a foot pump device used for thromboprophylaxis. *Acta Orthop Belg.* 2007 Jun;73(3):386-9.
1669. Anglen JO, Goss K, Edwards J, Huckfeldt RE. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis: the rate of effective usage in trauma patients. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1998 Aug;27(8):580-2.
1670. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor outpatient compliance. *Arthroplast Today.* 2020 Mar 6;6(1):118-22.
1671. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Lee S, et al. Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2013 Mar;33(3):275-83.

Pregunta 66: ¿Tiene algún papel el uso de medias de compresión (MC) como profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: las medias de compresión elástica pueden proporcionar cierta protección contra el TEV.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 8,92%; abstención: 3,29% (consenso fuerte).

Justificación: los agentes mecánicos se pueden usar solos o en conjunto con otras modalidades, incluidos los agentes anticoagulantes, como profilaxis contra el TEV. La tromboprophylaxis mecánica incluye movilización y deambulación postoperatorias rápidas, dispositivos de compresión neumática intermitente (DCNI) y el uso de MC, que aplican cantidades variables de presión en diferentes partes de la pierna.

Existe controversia en cuanto a la eficacia de las MC para prevenir el TEV después de procedimientos ortopédicos, con estudios que reportan resultados contradictorios. Un ensayo prospectivo de 440 pacientes asiáticos sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR), aleatorizados en grupos: que no recibieron profilaxis, MC, DCNI o heparina de bajo peso molecular (HBPM). Una tasa significativamente más baja de trombosis venosa profunda (TVP) se observó en pacientes que recibieron DCNI (8%; $p = 0,032$) o enoxaparina (6%; $p = 0,001$). Los pacientes que usaban MC tenían una tasa más baja de TVP asintomática (13%) en comparación con el grupo control (22%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa⁽¹⁶⁷²⁾. Esta observación sugirió que el uso de MC puede proporcionar cierta protección contra la TVP en comparación con no recibir tromboprophylaxis; sin embargo, es probable que el efecto sea sustancialmente menor que el que proporcionan los anticoagulantes y los DCNI.

Camporese *et al.* evaluaron la incidencia combinada de TVP proximal asintomática, TVP sintomática y todas las causas de mortalidad en 1.761 pacientes adultos sometidos a artroscopia de rodilla. Los pacientes fueron asignados al azar para usar MC

durante 7 días (660 pacientes) o recibir una inyección subcutánea 1 vez al día de HBPM durante 7 días (657 pacientes) o 14 días (444 pacientes). La incidencia acumulada de 3 meses de TVP proximal asintomática, el TEV sintomático y la mortalidad por todas las causas fue del 3,2% (21 de 660) en el grupo de MC, del 0,9% (6 de 657 pacientes) en el grupo de HBPM de 7 días ($p = 0,005$) y del 0,9% (4 de 444 pacientes) en el grupo de HBPM de 14 días⁽¹⁶⁷³⁾.

Como la quimioprofilaxis parece ser más protectora contra la TVP que MC, el uso de MC concomitantemente a la profilaxis anticoagulante puede no ser necesario. Cohen *et al.* realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado en 795 pacientes sometidos a artroplastia de cadera y fijación de fractura de cadera electiva y de emergencia, para determinar si la adición de MC a fondaparinux confirió ningún beneficio adicional. Fondaparinux fue administrado después de la operación durante 5 a 9 días, ya sea solo (400 pacientes) o combinado con MC (395 pacientes). Las MC se usaron un promedio de 42 días. La prevalencia de TVP asintomática fue similar en los 2 grupos (5,5 y 4,8%, respectivamente; $p = 0,69$)⁽¹⁶⁷⁴⁾. En otra revisión sistemática, Milinis *et al.* informaron recientemente que no hay reducción adicional en la tasa de TVP al comparar pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica o abdominal y recibieron anticoagulación con y sin MC⁽¹⁶⁷⁵⁾.

Del mismo modo, como los DCNI han demostrado proporcionar profilaxis eficaz, el uso concomitante de MC en pacientes que usan DCNI no proporciona protección adicional. En un estudio comparativo de 846 pacientes consecutivos sometidos a artroplastia total de cadera (ATC) o ATR, Pitto *et al.* informaron que los que usaron MC y DCNI tuvieron una tasa similar de TVP y embolia pulmonar (EP) que aquellos que solo usaron DCNI⁽¹⁶⁷⁶⁾.

Hay déficit de grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) que evalúen la eficacia de las MC para la prevención de la TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica; con algunos estudios que es probable que tengan poca potencia⁽¹⁶⁷²⁾ o usen MC en conjunto con otros métodos mecánicos o diferentes agentes quimioprofilácticos. Estos factores disminuyen la capacidad de determinar si las MC deben prescribirse en el postoperatorio. Para superar estas limitaciones, algunos investigadores han realizado recientemente revisiones sistemáticas. Lin *et al.* compararon la eficacia y la seguridad de la quimioprofilaxis con y sin el uso de MC en pacientes sometidos a cirugía de cadera. Tres estudios publicados entre 1989 y 2007 se incluyeron en la revisión sistemática. La quimioprofilaxis incluía dextrano, fondaparinux y HBPM. Hubo 478 pacientes que usaron una combinación de quimioprofilaxis y MC, y 779 usaron solo quimioprofi-

laxis. Se observó una tasa significativamente menor de TVP distal en el grupo de combinación –odds ratio (OR): 0,46; $p = 0,03$ –. El grupo de combinación exhibió tasas similares de TVP proximal y EP en relación con el grupo que usó quimioprofilaxis solo (OR: 0,66, $p = 0,13$; y OR: 0,91, $p = 0,86$, respectivamente)⁽¹⁶⁷⁷⁾. Sin embargo, se puede argumentar que este estudio incluyó un número limitado de pacientes, algunos de los cuales recibieron quimioprofilaxis obsoleta.

Más recientemente, Sachdeva *et al.* realizaron un estudio de revisión sistemático para evaluar la efectividad de las MC para la prevención de la TVP en pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados. Se incluían 20 ECA que abarcan 1.681 pacientes individuales y 1.172 piernas. De los 20 ECA, 6 incluyeron pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Las MC se aplicaron el día anterior a la cirugía o el día de la cirugía y se usaron hasta el alta o hasta que los participantes estuvieran completamente móviles. La duración del seguimiento osciló entre 7 y 14 días. Cuando se consideraron todas las especialidades, el grupo de MC tuvo un riesgo significativamente menor de TVP distal (9%) y TVP proximal (1%) en comparación con el grupo control (sin MC) (21 y 5%, respectivamente; $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). Los autores concluyeron que hay alta calidad de evidencia de que las MC son efectivas para reducir el riesgo de TVP en pacientes hospitalizados que se sometieron a cirugía general y ortopédica, con o sin otros métodos de tromboprofilaxis.

Hubo pruebas de calidad moderada de que las MC redujeron el riesgo de TVP proximal y evidencia de baja calidad de que las MC pueden reducir el riesgo de EP⁽¹⁶⁷⁸⁾. Estos resultados confirmaron lo propuesto por los autores en una revisión sistemática previa⁽¹⁶⁷⁹⁾. En resumen, las MC pueden usarse solas o en combinación con otras formas de tromboprofilaxis. El efecto protector es probable que sea aditivo y puede ser menor cuando se usa junto con quimioprofilaxis o DCNI.

Alejandro González Della Valle, Christian B. Ong,
Eduardo A. Salvati, Paul F. Lachiewicz

Referencias

1672. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.
1673. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al.; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprofilaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprofilaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):73-82.
1674. Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in

surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jul;89(7):887-92.

1675. Milinis K, Shalhoub J, Coupland AP, Saliccioli JD, Thapar A, Davies AH. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018 Nov; 6(6):766-77.e2.
1676. Pitto RP, Young S. Foot pumps without graduated compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis in total joint replacement: efficacy, safety and patient compliance. A comparative, prospective clinical trial. *Int Orthop.* 2008 Jun;32(3):331-6.
1677. Lin FF, Lin CH, Chen B, Zheng K. Combination prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone for preventing deep vein thrombosis in hip surgery. *Hip Int.* 2016 Nov 10;26(6):561-6.
1678. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 3;11:CD001484.
1679. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 17;(12):CD001484.

Pregunta 67: ¿Hay alguna diferencia entre los diferentes tipos de dispositivos de compresión neumática intermitente (DCNI)?

Respuesta/Recomendación: la evidencia actual no demuestra diferencias notables en los resultados clínicos entre diferentes tipos de DCNI. Sin embargo, los dispositivos con sensores de monitorización de los pacientes y la compresión secuencial pueden mejorar el cumplimiento del paciente.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,76%; en desacuerdo: 1,90%; abstención: 3,33% (consenso fuerte).

Justificación: hay numerosos tipos de DCNI disponibles actualmente⁽¹⁶⁸⁰⁻¹⁶⁸²⁾. Estos dispositivos se pueden clasificar según las ubicaciones anatómicas de aplicación, como compresión muslo-pantorrilla, solo compresión en la pantorrilla y compresión en el pie.

Además, estos dispositivos se pueden subdividir en los que proporcionan presión secuencial o uniforme, inflación gradual o rápida, y dispositivos portátiles (ambulatorio) o estacionarios (hospitalario)^(1681,1682). La evaluación de la eficacia para los DCNI se complica por la inclusión de varios tipos y dosis de medicamentos anticoagulantes y antitrombóticos en los estudios publicados. Los resultados evaluados incluyeron: tromboembolismo venoso (TEV) –que incluye trombosis venosa profunda (TVP), y embolia pulmonar (EP)–, eventos adversos, como sangrado e hinchazón postoperatorios, facilidad de aplicación y uso, y conformidad del paciente con el dispositivo⁽¹⁶⁸³⁻¹⁶⁸⁷⁾.

Determinar las diferencias en la eficacia y otros resultados entre los numerosos DCNI en el mercado

no es posible, porque estos dispositivos han sido evaluados en pequeños números de ensayos controlados aleatorios (ECA) que no tuvieron poder^(1682,1688). La influencia de la cantidad de presión, la tasa de inflación, el momento de inicio y la duración de la profilaxis para obtener el máximo beneficio aún no están claros^(1689,1690). Hay poca evidencia para la comparación de la eficacia de los DCNI entre diferentes procedimientos ortopédicos, aunque los beneficios han sido generalmente aceptados en artroplastia total de rodilla (ATR), artroplastia total de cadera (ATC) y cirugía de fractura de cadera^(1681,1682,1688,1690). En una revisión sistemática, Zhang *et al.*⁽¹⁶⁸²⁾ señalaron un ECA comparando pacientes con compresión de muslo-pantorrilla (n = 58) y compresión del pie (n = 63) en las primeras 3 semanas después de ATC⁽¹⁶⁸²⁾. No reportan ningún caso de TVP o EP sintomática en ninguno de los grupos^(1682,1691).

La hinchazón postoperatoria del muslo, medida por la circunferencia del muslo, fue significativamente más leve en la compresión del muslo y la pantorrilla (1,22%) que en el grupo de compresión del pie (3,19%)^(1682,1691). Este estudio tuvo poco poder estadístico y un alto riesgo de sesgo. Un metaanálisis reciente señaló que las bombas venosas del pie disminuyeron la tasa de TEV después de ATC y ATR en comparación con la profilaxis química⁽¹⁶⁹²⁾. Una revisión exhaustiva de DCNI en cirugía ortopédica hizo recomendaciones basadas en los niveles de evidencia y adherencia a las pautas establecidas⁽¹⁶⁹³⁾. Las medias de compresión por sí solas fueron las más bajas y los DCNI secuenciales por debajo de la rodilla regulados por flujo fásico fueron los mejor calificados en cada categoría de calificación⁽¹⁶⁹³⁾. Sin embargo, esta revisión incluyó estudios heterogéneos con bajo nivel de evidencia. La superioridad de los DCNI dependiendo de la ubicación anatómica es incierta y estudios de alta calidad con un gran número de pacientes tendrían que determinar esto. Un dispositivo de compresión secuencial (DCS) parecería hemodinámicamente más eficaz debido al aumento del flujo sanguíneo y la prevención de la estasis venosa, un factor en la iniciación de la TVP^(1683,1694). Un estudio comparativo retrospectivo informó que un DCS implicaba una tasa más baja de TEV, mejor cumplimiento y menor duración de la estancia hospitalaria que un DCNI uniforme en 1.577 casos después de artroplastia total de articulación (ATA)⁽¹⁶⁹⁵⁾. Otros estudios clínicos no han informado diferencias significativas en la incidencia de TEV, comparando DCNI secuencial y uniforme^(1694,1696).

No hay estudios comparativos de alta calidad y potencia adecuada sobre el tipo de compresión. Pavon *et al.*⁽¹⁶⁸¹⁾ realizaron una revisión sistemática exhaustiva de 14 ECA con 2.633 casos y 3 estudios obser-

vacionales con 1.724 casos para evaluar la efectividad de los DCNI en pacientes después de ATA. Solo 3 ECA compararon directamente diferentes tipos de DCNI para eventos de TEV^(1688,1697,1698). Un ECA con potencia adecuada (riesgo moderado de sesgo) de 423 pacientes sometidos a ATR comparó un DCS de pantorrilla de inflado rápido (VenaFlow®, Aircast, Summit, NJ) y un DCS de pantorrilla de inflado lento (Kendall SCD®, Kendall, Mansfield, MA). La tasa de TVP fue significativamente menor en el grupo de inflado rápido que en el grupo de compresión lenta⁽¹⁶⁸⁸⁾. Otro ECA probablemente con bajo poder estadístico (alto riesgo de sesgo) comparó Kendall SCD® con un DCNI de inflado rápido (PlexiPulse®, Nu-Tech, San Antonio, TX) en 107 pacientes con cirugía de fractura pélvica y no informaron diferencias en la tasa de TEV entre los 2 grupos⁽¹⁶⁹⁷⁾. Un tercer ECA probablemente sin poder (riesgo moderado de sesgo) también comparó Kendall SCD® con PlexiPulse® en 136 pacientes que se sometieron a una cirugía de columna y no encontraron diferencias significativas⁽¹⁶⁹⁸⁾. No hubo evento de sangrado mayor en estos 3 ECA^(1688,1697,1698). Esta revisión sistemática concluyó que la evidencia actual para guiar la selección de un dispositivo específico o tipo de dispositivo es limitada⁽¹⁶⁸¹⁾. Con una advertencia más, algunos de los dispositivos evaluados en estos estudios no están disponibles hoy.

A pesar de los beneficios de los DCNI, la investigación ha demostrado una variabilidad considerable en la adherencia al uso de DCNI que va desde el 40 al 89%⁽¹⁶⁹⁹⁾ y una revisión sistemática identificó varios factores que afectan a la adherencia, como la incomodidad del paciente y la movilización⁽¹⁷⁰⁰⁾. Al evaluar la adherencia a diferentes DCNI, una revisión sistemática incluyó 3 ECA^(1697,1698,1701) con 308 pacientes y 3 estudios observacionales^(1696,1702,1703) con 1.724 pacientes⁽¹⁶⁸¹⁾. Dos estudios compararon el dispositivo de pie PlexiPulse® y el dispositivo Kendall SCD® para pantorrilla y muslo con respecto a la facilidad de uso. Un ECA⁽¹⁶⁹⁸⁾ de tamaño moderado no informó diferencias en las calificaciones de comodidad. Un estudio observacional más grande señaló que el dispositivo PlexiPulse® era más cómodo⁽¹⁷⁰³⁾. Otro ECA⁽¹⁷⁰¹⁾ pequeño, que compara la facilidad de uso entre el dispositivo intermitente lento para pantorrillas de Kendall y el dispositivo Flowtron® (Huntleigh, Manalapan, NJ) de compresión lenta uniforme para pantorrillas informó que el dispositivo Flowtron® era más cómodo para los pacientes y más conveniente para el personal del hospital⁽¹⁷⁰¹⁾. Un estudio observacional comparó 5 dispositivos diferentes, con varios tipos de manguitos diferentes y no notó ninguna diferencia significativa en la facilidad de uso⁽¹⁶⁹⁶⁾. Comparando el cumplimiento de pacientes hospitalizados,

no hubo asociación consistente entre dispositivos del fabricante específicos o ubicación de la manga y cumplimiento del paciente⁽¹⁶⁸¹⁾. La adición de tecnología de detección de los pacientes, como la vista en Kendall SCD®, se cree que mejora el cumplimiento del paciente y la capacidad del personal de salud para realizar un seguimiento de la terapia del paciente.

Los dispositivos portátiles de compresión neumática para después de la cirugía y para uso en casa se han desarrollado recientemente y potencialmente permiten una mejora en el cumplimiento, la satisfacción del paciente y la continuación de la profilaxis mecánica del TEV después del alta⁽¹⁷⁰⁴⁻¹⁷⁰⁶⁾. Aunque el DCNI portátil ha demostrado una profilaxis mecánica eficaz para el TEV después de ATC y ATR⁽¹⁶⁹⁵⁾, la evidencia es limitada debido a variables de confusión. Un estudio observacional informó que un DCNI portátil (móvil) tuvo un cumplimiento significativamente mejor, menor tasa de TVP, reducción de la EP sintomática y menor duración de la estancia hospitalaria que un DCNI estacionario⁽¹⁶⁹⁵⁾. Sin embargo, todos los pacientes también recibieron profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular⁽¹⁶⁹⁵⁾.

Aunque existen diferencias importantes entre varios DCNI en cuanto a la ubicación anatómica del manguito, el patrón de inflado y la portabilidad del dispositivo, la evidencia disponible se limita a recomendar un cierto tipo de DCNI para pacientes que tienen un procedimiento quirúrgico.

Kang-Il Kim, Jun-Ho Kim, Paul F. Lachiewicz

Referencias

1680. Kohro S, Yamakage M, Sato K, Sato JI, Namiki A. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 May;49(5):660-4.
1681. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):524-32.
1682. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 22;(12):CD009543.
1683. Tamowicz B, Mikstacki A, Urbanek T, Zawilska K. Mechanical methods of venous thromboembolism prevention: from guidelines to clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2019 May 31;129(5):335-41.
1684. Kim KI, Kim DK, Song SJ, Hong SJ, Bae DK. Pneumatic compression device does not show effective thromboprophylaxis following total knee arthroplasty in a low incidence population. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Feb;105(1):71-5.
1685. Ngarmukos S, Kim KI, Wongsak S, Chotaphaphuti T, Inaba Y, Chen CF, Liu D; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture

surgery: Part 1. Diagnosis and risk factors. *Knee Surg Relat Res.* 2021 Jun 19;33(1):18.

1686. Flavas DA, Megaloikonon PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-48.
1687. Lau BD, Haut ER. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. *BMJ Qual Saf.* 2014 Mar;23(3):187-95.
1688. Lachiewicz PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Nov;86(8):1137-41.
1689. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest.* 2003 Dec;124(6)(Suppl):3865-925.
1690. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Oct 2;95(19):1801-11.
1691. Fujisawa M, Naito M, Asayama J, Kambe T, Koga K. Effect of calf-high intermittent pneumatic compression device after total hip arthroplasty: comparative analysis with plantar compression on the effectiveness of reducing thrombogenesis and leg swelling. *J Orthop Sci.* 2003;8(6):807-11.
1692. Pour AE, Keshavarzi NR, Purtill JJ, Sharkey PF, Parvizi J. Is venous foot pump effective in prevention of thromboembolic disease after joint arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2013 Mar;28(3):410-7.
1693. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Dec;30(12):2279-84.
1694. MacLellan DG, Fletcher JP. Mechanical compression in the prophylaxis of venous thromboembolism. *ANZ J Surg.* 2007 Jun;77(6):418-23.
1695. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *J Arthroplasty.* 2009 Feb;24(2):310-6.
1696. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg.* 2001 Sep;34(3):459-63;discussion:463-4.
1697. Stannard JP, Riley RS, McClennney MD, López-Ben RR, Volgas DA, Alonso JE. Mechanical prophylaxis against deep-vein thrombosis after pelvic and acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Jul;83(7):1047-51.
1698. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord.* 1997 Jun;10(3):209-14.
1699. Craigie S, Tsui JF, Agarwal A, Sandset PM, Guyatt GH, Tikkinen KA. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2013 Oct;136(4):723-6.
1700. Greenall R, Davis RE. Intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention: a systematic review on factors affecting adherence. *BMJ Open.* 2020 Sep 3;10(9):e037036.
1701. Pagella P, Cipolle M, Sacco E, Matula P, Karoly E, Bokovoy J. A randomized trial to evaluate compliance in terms of patient comfort and satisfaction of two pneumatic compression devices. *Orthop Nurs.* 2007 May-Jun;26(3):169-74.
1702. Bockheim HM, McAllen KJ, Baker R, Barletta JF. Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: a prospective trial evaluating compliance. *J Crit Care.* 2009 Jun;24(2):192-6.
1703. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc.* 2000 Fall;9(3):182-6.
1704. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, et al. A mobile compression device for thrombosis

prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Feb 5;96(3):177-83.

1705. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, et al. 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 Mar;92(3):527-35.
1706. Takahashi Y, Takahira N, Shibuya M, Uchiyama K, Fukushima K, Iwase D, et al. A portable pneumatic compression device to prevent venous thromboembolism in orthopedic patients with the highest risks of both venous thrombosis and bleeding: A case series study. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020 Jan-Apr;28(1):2309499020905711.

Pregunta 68: En pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) distal aguda confirmada, ¿debería suspenderse la utilización de un dispositivo de compresión mecánica (DCM) en la extremidad afectada?

Respuesta/Recomendación: se podría continuar con el DCM en pacientes con TVP distal aguda, en combinación con el protocolo de tratamiento de TVP (anticoagulación) como se recomienda en las guías actuales.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 85,00%; en desacuerdo: 9,00%; abstención: 6,00% (consenso fuerte).

Justificación: el tromboembolismo venoso (TEV) constituye un gran reto interdisciplinario en el cuidado de la salud⁽⁷⁰⁷⁾. Representa una complicación común para pacientes hospitalizados que podría prolongar la estancia hospitalaria y causar un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad^(707,710). Los pacientes críticos y los que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores tienen un riesgo particularmente mayor de TEV, es decir, TVP y embolia pulmonar (EP)^(708,711). Estos eventos son resultado de la influencia dinámica de 3 factores: hipercoagulabilidad, estasis venosa y lesión intravascular, comúnmente reconocida como la tríada de Virchow^(709,711).

El enfoque profiláctico del TEV más antiguo y simple es la movilización temprana⁽⁷⁰⁷⁾. Sin embargo, este método no siempre es factible en algunos individuos, como los que se encuentran en estado crítico o traumático. Por esta razón, se ha puesto un gran esfuerzo a través de los años en el estudio de alternativas profilácticas para el TEV, como quimioprofilaxis y profilaxis mecánica⁽⁷¹¹⁾. Los métodos farmacológicos presentados en las guías actuales reducen el riesgo de TEV considerablemente, como se ha demostrado en la mayoría de las situaciones a través de todos los estudios disponibles^(707,710,712). Los DCM son una medida profiláctica alternativa que se ha recomendado en directrices recientes, principal-

mente en un enfoque combinado con quimioprofilaxis en pacientes de alto riesgo⁽¹⁷¹²⁻¹⁷¹⁴⁾.

El uso de DCM ha variado desde dispositivos de compresión neumáticos intermitentes (DCNI) y compresión secuencial de las pantorillas y muslos hasta bombas de compresión plantares e incluso mangas de compresión aplicadas a las extremidades superiores⁽¹⁷¹⁵⁾. Estos dispositivos ejercen su efecto profiláctico al disminuir la estasis venosa en la circulación venosa periférica y promover la fibrinólisis endógena, contribuyendo a un flujo sanguíneo continuo y una posible disolución del coágulo^(1707,1710).

Los diversos tipos de DCM pueden variar según la velocidad de inflado del manguito, la duración de la compresión, la duración del desinflado, así como ciclo fijo vs. ciclo desencadenado fisiológicamente. No hay evidencia de que un dispositivo sea superior al otro⁽¹⁷¹⁶⁻¹⁷²⁰⁾. Estos métodos se han utilizado en la profilaxis de la TVP, que implica un espectro de pacientes, incluidos los pacientes con enfermedades médicas, traumatismos y aquellos sometidos a artroplastia total electiva de cadera y rodilla. Los estudios han demostrado su eficacia en la profilaxis de la TVP combinada con un agente farmacológico y como una estrategia independiente⁽¹⁷²¹⁻¹⁷²⁵⁾.

Si bien se reconoce como una estrategia de trombotoprofilaxis eficaz, el papel de la compresión mecánica en el establecimiento de una TVP aguda distal sigue siendo un tema discutible que no ha sido bien establecido en la literatura actual. La mayor parte del conflicto en torno al uso de estrategias de compresión en la TVP establecida parece basarse en fundamentos teóricos, ya que la compresión podría promover el desalojo del coágulo y causar una EP incluso cuando los datos no apoyan esta idea⁽¹⁷²⁶⁾. Tal es el caso de Siddiqui *et al.*, que presentaron un paciente que sufrió una EP en una aparente asociación temporal con la activación de una bomba de compresión neumática para la extremidad inferior para la profilaxis intraoperatoria contra la TVP durante la cirugía por obstrucción del intestino delgado. Pero no se ha establecido causalidad⁽¹⁷²⁷⁾. Además, Parvizi *et al.* han demostrado a través de un estudio retrospectivo transversal que no existe una relación estadísticamente significativa entre la TVP de las extremidades inferiores y la EP⁽¹⁷²⁸⁾.

De manera similar, un estudio de cohorte prospectivo realizado por Hou *et al.* evaluó la seguridad de la aplicación postoperatoria de DCNI en pacientes con TVP preexistente que se sometieron a una cirugía articular. Su estudio sugiere que los DCNI reducen el riesgo de EP sintomática en general después de la cirugía sin una mayor tasa de EP postoperatoria en aquellos pacientes con TVP distal⁽¹⁷²⁹⁾. Además, una revisión sistemática de

Rabe *et al.* evaluó los riesgos y contraindicaciones de tratamientos médicos de compresión, incluido su uso en casos agudos de TVP⁽¹⁷²⁶⁾. En esta revisión, presentaron una cohorte de Partsch *et al.* que no encontró un aumento significativo en el porcentaje de EP en comparación con pacientes TVP tratados con quimioprofilaxis (heparina de bajo peso molecular -HBPM-) y reposo en cama frente a quimioprofilaxis, compresión y deambulación⁽¹⁷³⁰⁾. Además, 3 ensayos controlados aleatorios (ECA) demostraron que la movilización temprana no aumenta la frecuencia de EP en comparación con el reposo en cama en pacientes con TVP tratados con anticoagulación⁽¹⁷³¹⁻¹⁷³³⁾. Otro estudio consistió en un ECA de pacientes con trombosis venosa superficial aislada tratada con HBPM más medias de compresión que demostraron una regresión más rápida del trombo y sin aumento del riesgo de EP en comparación con HBPM sola⁽¹⁷³⁴⁾.

En función de estos estudios, la revisión de Rabe *et al.* brinda recomendaciones a favor de la terapia de compresión (incluidos los DCNI) en eventos tromboticos agudos, con resultados favorables cuando son aplicados con precaución⁽¹⁷²⁶⁾. La terapia de compresión en la fase aguda de la TVP ha reducido la aparición de dolor en la compresión de la pantorrilla y la incidencia de hiperpigmentación, ectasia venosa e induración de la piel, que son signos cutáneos irreversibles asociados al síndrome posttrombótico (SPT)⁽¹⁷³⁵⁻¹⁷³⁷⁾. Sin embargo, estos artículos se basan en poblaciones diversas, diseños de estudio y criterios de valoración inconsistentes, lo que proporciona poca importancia de los datos y su generalización.

Estos hallazgos desafían la impresión común y algunos de los enunciados que consideran el uso de DCM en la presencia de una TVP aguda distal como una práctica insegura o incluso la contraindican. Actualmente, no existe un informe de datos o un estudio exhaustivo que confirme que la compresión de las venas con un coágulo establecido conduciría a un mayor riesgo de EP o SPT^(1726,1732-1738). Las conclusiones presentadas sugieren que continuar con esta medida profiláctica durante eventos de TVP distal aguda puede tener algunos beneficios. Sin embargo, los estudios disponibles proporcionan pruebas limitadas con características heterogéneas y significado modesto. Por lo tanto, son necesarios más estudios para proporcionar evidencia sólida sobre el papel de los DCM en el contexto de una TVP distal aguda.

Las investigaciones futuras deben contemplar una población homogénea aleatoria, evaluar tipos específicos de DCM, además de puntos finales específicos que demuestren el beneficio de la terapia de

compresión continua en el contexto de una TVP distal. Sobre la base de los resultados presentados por los estudios antes mencionados, existe un conjunto limitado de pruebas que respaldan el uso de compresión mecánica en el contexto de una TVP distal aguda en combinación con el enfoque de tratamiento de la TVP (anticoagulación) designado en las pautas actuales, por lo que el médico tratante podría continuar el DCM en pacientes con una TVP distal aguda. Su decisión debe basarse en su juicio clínico, ya que esta terapia no sustituye el manejo de la TVP aguda según las directrices existentes. Los médicos deben ser alertados de la evidencia emergente que podría contrarrestar los hallazgos actuales.

Pedro Tort-Saade, Antonio Otero-López, Louis M. Kwong, David Beaton-Comulada, Norberto J. Torres-Lugo, Roberto G. Colon-Miranda, Rubén Tresgallo-Parés

Referencias

1707. Tamowicz B, Mikstacki A, Urbanek T, Zawilska K. Mechanical methods of venous thromboembolism prevention: from guidelines to clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2019 May 31;129(5):335-41.
1708. Vandenbriele C, Van der Linden L, Vanassche T, Verhamme P. Intermittent pneumatic compression on top of pharmacological thromboprophylaxis in intensive care: added value or added cost? *J Thorac Dis*. 2019 May;11(5):1734-7.
1709. Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620913942.
1710. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):524-32.
1711. Tyagi V, Tomaszewski P, Lukasiewicz A, Theriault S, Pelker R. The Role of Intraoperative Intermittent Pneumatic Compression Devices in Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 2018 Jan 1;41(1):e98-103.
1712. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvass I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 7;9:CD005258.
1713. Kim YH, Anil V, Gaurav A, Park JW, Kim JS. Mechanical thromboprophylaxis would suffice after total knee arthroplasties in Asian patients? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Feb;139(2):167-71.
1714. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 22;(12):CD009543.
1715. Kakkos SK, Szendro G, Griffin M, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. The efficacy of the new SCD response compression system in the prevention of venous stasis. *J Vasc Surg*. 2000 Nov;32(5):932-40.
1716. Lachiewicz PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Nov;86(8):1137-41.
1717. Pagella P, Cipolle M, Sacco E, Matula P, Karoly E, Bokovoy J. A randomized trial to evaluate compliance in terms of patient comfort and satisfaction of two pneumatic compression devices. *Orthop Nurs*. 2007 May-Jun;26(3):169-74.
1718. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc*. 2000 Fall;9(3):182-6.
1719. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord*. 1997 Jun;10(3):209-14.
1720. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg*. 2001 Sep;34(3):459-63;discussion:463-4.
1721. Stone MH, Limb D, Campbell P, Stead D, Culleton G. A comparison of intermittent calf compression and enoxaparin for thromboprophylaxis in total hip replacement. A pilot study. *Int Orthop*. 1996;20(6):367-9.
1722. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Aug;80(8):1158-66.
1723. Edwards JZ, Pulido PA, Ezzet KA, Copp SN, Walker RH, Colwell CW Jr. Portable compression device and low-molecular-weight heparin compared with low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008 Dec;23(8):1122-7.
1724. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Aug;86(6):809-12.
1725. Ginzburg E, Cohn SM, López J, Jackowski J, Brown M, Hammeed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*. 2003 Nov;90(11):1338-44.
1726. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020 Aug;35(7):447-60.
1727. Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):880-2.
1728. Parvizi J, Parmar R, Raphael IJ, Restrepo C, Rothman RH. Proximal deep venous thrombosis and pulmonary embolus following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9):1846-8.
1729. Hou H, Yao Y, Zheng K, Teng H, Rong Z, Chen D, et al. Does intermittent pneumatic compression increase the risk of pulmonary embolism in deep venous thrombosis after joint surgery? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Apr;27(3):246-51.
1730. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *Vasa*. 2001 Jul;30(3):195-204.
1731. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, Prescher Y, Beuthien-Baumann B, Daniel WG. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1999 Sep;82(Suppl 1):127-9.
1732. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000 Nov;32(5):861-9.
1733. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, Schwob A, Jeanneret C, Mueller-Brand J, Jaeger KA. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001 Jan;85(1):42-6.
1734. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzanava S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated

superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Oct;48(4):465-71.

1735. Amin EE, Joore MA, Ten Cate H, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, et al. Clinical and economic impact of compression in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018 Jun 1.
1736. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, de Feiter AN, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 18;9:CD004177.
1737. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med.* 2020 Mar 27;9(4):E923.
1738. Partsch H. The Role of Leg Compression in the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Phlebology.* 2014 May;29(1)(suppl):66-70.

Pregunta 69: ¿Cuál es el manejo óptimo de los pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios antes de un procedimiento ortopédico electivo?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia suficiente para recomendar continuar o discontinuar el medicamento antiplaquetario antes de un procedimiento ortopédico electivo. La literatura relacionada con este tema es de baja calidad y la mayoría de los estudios se refieren solo al ácido acetilsalicílico (AAS) y no investigan otros medicamentos antiplaquetarios como clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, etc. Se necesitan estudios de mayor calidad antes de poder hacer recomendaciones definitivas.

Fuerza de la recomendación: baja.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,02%; en desacuerdo: 5,16%; abstención: 2,82% (consenso fuerte).

Justificación: la terapia con fármacos antiplaquetarios se ha vuelto cada vez más frecuente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. La continuación de estos medicamentos puede reducir los eventos cardiovasculares en el periodo perioperatorio, pero debido a su efecto inhibitorio sobre las plaquetas, existe la preocupación de que puedan también conducir a un aumento en la pérdida de sangre, las necesidades de transfusión o la formación de hematomas postoperatorios si no se suspenden antes de la cirugía. La American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) recomienda en sus pautas de 2011 que los medicamentos antiplaquetarios se suspendan antes de la artroplastia total de cadera (ATC) o la artroplastia total de rodilla (ATR) en función de 3 estudios cardiacos que no contenían ningún caso de artroplastia⁽¹⁷³⁹⁾. Del mismo modo, el American College of Chest Physicians (ACCP) también recomienda suspender el AAS en pacientes de bajo riesgo durante 7-10 días antes de la cirugía⁽¹⁷⁴⁰⁾. Varios estudios han concluido que la continuación de los medicamentos antiplaquetarios durante el periodo perioperatorio puede estar asociado con

un mayor riesgo de sangrado y necesidad de transfusión de sangre postoperatoria; sin embargo, todos son estudios de casos y controles o series de casos y son de baja o moderada calidad⁽¹⁷⁴¹⁻¹⁷⁴³⁾. Chen *et al.* informaron sobre su serie de 1.655 pacientes que se sometieron a ATR unilateral o bilateral simultánea y encontraron mayor pérdida de sangre calculada ($969,1 \pm 324,9$ vs. $904,0 \pm 315,5$ mL), cantidades de transfusión ($1,3 \pm 1,5$ frente a $1,0 \pm 1,3$ UI) y porcentaje de pacientes transfundidos (53,0 frente a 40,2%) en pacientes con ATR unilateral en monoterapia continua con AAS frente a aquellos en quienes el AAS fue suspendido perioperatoriamente. Sin embargo, no encontraron diferencias en la tasa general de complicaciones⁽¹⁷⁴⁴⁾. Cossetto *et al.* estudiaron prospectivamente a 63 pacientes que continuaron con AAS en el periodo perioperatorio y se sometieron a ATR o ATC, y los compararon con 76 controles que no estaban tomando AAS⁽¹⁷⁴⁴⁾. No encontraron diferencia en la media de drenaje de sangre postoperatoria, caída en el nivel de hemoglobina, pérdida de sangre intraoperatoria o tiempo operatorio. De manera similar, una revisión retrospectiva que comparó a 175 pacientes sometidos a ATR o ATC que interrumpieron o continuaron el AAS a través del periodo perioperatorio no mostró diferencias en la pérdida de sangre, el cambio postoperatorio en la hemoglobina o la tasa de transfusión⁽¹⁷⁴⁵⁾. La discontinuación del AAS antes de la cirugía tendió hacia un aumento de las complicaciones cardiacas, pero esto no fue significativo ($p = 0,107$). Schwab *et al.* informaron hallazgos similares en su revisión retrospectiva de 198 artroplastias unicompartmentales de rodilla (AUR) y ATR que continuaron el AAS a través del periodo perioperatorio en comparación con 403 pacientes de AUR y ATR sin AAS⁽¹⁷⁴⁶⁾. No encontraron ninguna diferencia en la pérdida de sangre estimada, cambio de hemoglobina postoperatoria o tasas de transfusión.

Se han reportado también en varios estudios de menor calidad⁽¹⁷⁴⁷⁻¹⁷⁵³⁾ hallazgos de ninguna diferencia en complicaciones o pérdida de sangre mientras se toma antiplaquetarios durante el periodo perioperatorio. La gran mayoría de los estudios sobre este tema pertenecen al AAS solamente y no investigan clopidogrel, ticagrelor, prasugrel u otros nuevos medicamentos antiplaquetarios. Estos medicamentos difieren en términos de mecanismo de acción, inicio máximo, duración del efecto, método de excreción y, por lo tanto, justifican una evaluación específica en los procedimientos ortopédicos electivos antes de recomendar su continuación o interrupción en el periodo perioperatorio.

Clopidogrel ha sido el más estudiado. Jacob *et al.* publicaron su revisión retrospectiva de 142 pa-

cientes que tomaban clopidogrel antes de la ATR/ATC y encontraron que 24 (16,9%) pacientes habían continuado con clopidogrel durante el perioperatorio⁽¹⁷⁴³⁾. Los pacientes que permanecieron con clopidogrel a través del periodo perioperatorio tuvieron una mayor tasa de transfusión de sangre dentro de las 24 horas de la cirugía, así como durante el tiempo de hospitalización (31,8 vs. 7,7%, $p = 0,004$; y 37,5 frente a 15,3%, $p = 0,02$, respectivamente). No hubo diferencias en los eventos cardíacos postoperatorios entre los 2 grupos. Nandi *et al.* reportaron sus experiencias con 114 pacientes que continuaron con clopidogrel durante la ATR/ATC electiva vs. suspender el clopidogrel durante 1 a 4 días o 5 o más días antes de cirugía⁽¹⁷⁵⁴⁾. Encontraron tasas más altas de reoperación por infección, celulitis y drenaje de las heridas en los pacientes que continuaron con clopidogrel durante el periodo perioperatorio; sin embargo, hubo un riesgo sustancial de error de tipo I, ya que solo hubo 8 pacientes de este grupo. Otro artículo de poca potencia, pero persuasivo, de Tescione *et al.* revisó la función plaquetaria con tromboelastograma (TEG) en pacientes que tomaban clopidogrel y reportaron que 4/9 pacientes todavía tenían plaquetas con función normal⁽¹⁷⁵⁵⁾. Propusieron un algoritmo mediante el cual podría hacerse un TEG antes de la cirugía para ayudar en la decisión de si retrasar la cirugía en estos pacientes que tenían plaquetas con función anormal. Los estudios relacionados con la cirugía electiva de la columna vertebral también justifican una discusión. Zhang *et al.*, en su metaanálisis sobre la seguridad de continuar la terapia con AAS durante la cirugía de columna⁽¹⁷⁵⁶⁾, identificaron 4 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión⁽¹⁷⁵⁷⁻¹⁷⁶⁰⁾. Llegaron a la conclusión de que los pacientes sometidos a cirugía de columna con la continuación del AAS durante el periodo perioperatorio no tienen un mayor riesgo de sangrado, sangrado postoperatorio, transfusión o tiempos operatorios más prolongados. También notaron que no hay diferencia en los eventos cardíacos postoperatorios entre los 2 grupos, pero se pensó que esto no tenía suficiente potencia y los 4 estudios incluidos en el metaanálisis fueron estudios de cohortes retrospectivos con algunos defectos metodológicos.

Prather *et al.* realizaron una revisión retrospectiva de 37 pacientes que iban a someterse a fusiones cervicales y lumbares de 1 o 2 niveles que tomaron clopidogrel durante el periodo perioperatorio y los emparejaron con 99 pacientes que no habían recibido terapia antiplaquetaria⁽¹⁷⁶¹⁾. No encontraron diferencia en el tiempo quirúrgico, la pérdida de sangre, las complicaciones postoperatorias, la readmisión o la mortalidad a los 90 días

entre los 2 grupos. Ellos notaron un mayor gasto de drenaje en pacientes que toman clopidogrel mientras eran sometidos a procedimientos cervicales (97,4 vs. 43,1 mL; $p = 0,010$) que no se tradujo en ninguna diferencia en las complicaciones postoperatorias, pero sí en un aumento del drenaje, el cual es preocupante debido a los riesgos de compresión del nervio, el esófago y compromiso de las vías respiratorias asociado con la formación de hematomas e hinchazón en esta área. Así, los autores recomendaron el uso de drenajes y vigilancia cuidadosa de estas complicaciones en pacientes que se someten a procedimientos cervicales mientras reciben terapia antiplaquetaria.

En resumen, los datos relacionados con la continuación o suspensión de la terapia antiplaquetaria durante el periodo perioperatorio siguen siendo conflictivos y de baja calidad. La mayoría de los estudios son retrospectivos, de tamaño de la muestra pequeño y carecen de aleatorización. La mayoría de los estudios se refieren solo a AAS y no investigan otros medicamentos antiplaquetarios como clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. No hay evidencia suficiente para recomendar continuar o suspender los medicamentos antiplaquetarios antes de un procedimiento ortopédico electivo. Estudios de mayor calidad son necesarios antes de que se puedan hacer recomendaciones más definitivas.

Gregg R. Klein, William V. Arnold,
Minal Cordeiro, Mathew Mead, Ajay Srivastava

Referencias

1739. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):777-8.
1740. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Suppl):e326S-50S.
1741. Chen CF, Tsai SW, Wu PK, Chen CM, Chen WM. Does continued aspirin mono-therapy lead to a higher bleeding risk after total knee arthroplasty? *J Chin Med Assoc.* 2019 Jan;82(1):60-5.
1742. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, Wong GY. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg.* 1995 Feb;80(2):303-9.
1743. Jacob AK, Hurley SP, Loughran SM, Wetsch TM, Trousdale RT. Continuing clopidogrel during elective total hip and knee arthroplasty: assessment of bleeding risk and adverse outcomes. *J Arthroplasty.* 2014 Feb;29(2):325-8.
1744. Cossetto DJ, Goudar A, Parkinson K. Safety of peri-operative low-dose aspirin as a part of multimodal venous thromboembolic prophylaxis for total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2012 Dec;20(3):341-3.
1745. Meier R, Marthy R, Saelly CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation

of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec;26(8):921-8.

1746. Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi J, Thienpont E. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Aug;25(8):2586-93.
1747. Bogunovic L, Haas AK, Brophy RH, Matava MJ, Smith MV, Wright RW. The Perioperative Continuation of Aspirin in Patients Undergoing Arthroscopic Surgery of the Knee. *Am J Sports Med*. 2019 Jul;47(9):2138-42.
1748. Cho MR, Jun CM, Choi WK. Preoperative Temporary Discontinuation of Aspirin Medication Does Not Increase the Allogeneic Transfusion Rate and Blood Loss in Primary Total Hip Arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2019 Jun;31(2):82-6.
1749. Hang G, Chen JY, Yew AKS, Pang HN, Jin DTK, Chia SL, et al. Effects of continuing use of aspirin on blood loss in patients who underwent unilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1):2309499019894390.
1750. Hassan MK, Karlock LG. Association of Aspirin Use With Postoperative Hematoma and Bleeding Complications in Foot and Ankle Surgery: A Retrospective Study. *J Foot Ankle Surg*. 2019 Sep;58(5):861-4.
1751. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al.; Stratagem Study Group. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011 Dec;107(6):899-910.
1752. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Stuchin S, Iorio R, et al. Perioperative antiplatelet therapy and cardiovascular outcomes in patients undergoing joint and spine surgery. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:163-9.
1753. Tsukada S, Kurosaka K, Nishino M, Maeda T, Hirasawa N. A Strategy of Continued Antiplatelet Agents, Vitamin K Antagonists, and Direct Oral Anticoagulants Throughout the Perioperative Period of Total Knee Arthroplasty in Patients Receiving Chronic Antithrombotic Therapy. *JB JS Open Access*. 2019 Jul 16;4(3):e0057.1-6.
1754. Nandi S, Aghazadeh M, Talmo C, Robbins C, Bono J. Perioperative clopidogrel and postoperative events after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 May;470(5):1436-41.
1755. Tescione M, Vadalà E, Marano G, Battaglia E, Bruni A, Garofalo E, et al. Platelet aggregometry for hip fracture surgery in patients treated with clopidogrel: a pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2021 May 6.
1756. Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8603.
1757. Park HJ, Kwon KY, Woo JH. Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J*. 2014 Aug;23(8):1777-82.
1758. Park JH, Ahn Y, Choi BS, Choi KT, Lee K, Kim SH, Roh SW. Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Aug 15;38(18):1561-5.
1759. Soleman J, Baumgarten P, Perrig WN, Fandino J, Fathi AR. Non-instrumented extradural lumbar spine surgery under low-dose acetylsalicylic acid: a comparative risk analysis study. *Eur Spine J*. 2016 Mar;25(3):732-9.
1760. Cuellar JM, Pettrizzo A, Vaswani R, Goldstein JA, Bendo JA. Does aspirin administration increase perioperative morbidity in patients with cardiac stents undergoing spinal surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 May 1;40(9):629-35.
1761. Prather JC, Montgomery TP, Crowther D, McGwin G, Ghavam C, Theiss SM. Elective spine surgery with continuation of clopidogrel anti-platelet therapy: Experiences from the community. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Sep-Oct;11(5):928-31.

Pregunta 70: ¿Cuál es el manejo óptimo de los pacientes que están en tratamiento con medicamentos antiplaquetarios antes de un procedimiento ortopédico de emergencia?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia para apoyar el retraso del procedimiento ortopédico emergente en pacientes con tratamiento antiplaquetarios. Sin embargo, la literatura relacionada con este tema es de baja calidad, sin ensayos controlados aleatorizados (ECA) hasta la fecha y la mayoría de los estudios se centran en la cirugía de fractura de cadera. Estos estudios se concentran principalmente en el ácido acetilsalicílico (AAS) y/o el clopidogrel, con pocas investigaciones sobre otros medicamentos antiplaquetarios como ticagrelor, prasugrel, etc. Se necesita investigación de mayor calidad antes de dar una recomendación más definitiva.

Fuerza de la recomendación: baja.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,84%; en desacuerdo: 2,82%; abstención: 2,35% (consenso fuerte).

Justificación: los medicamentos antiplaquetarios se usan en pacientes para el manejo y la prevención de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Debido a la acción inhibitoria irreversible sobre las plaquetas, hay dudas sobre el momento quirúrgico y la continuación de la medicación antiplaquetaria para minimizar la pérdida de sangre y las complicaciones postoperatorias, como hematomas o complicaciones de la herida. La American Academy of Orthopaedic Surgery (AAOS) hace una recomendación limitada contra retrasar la cirugía de fractura de cadera en su directriz práctica clínica de 2014 citando 6 estudios de baja potencia que sugirieron que no hay diferencias en el resultado o el resultado mejorado al no retrasar la cirugía para pacientes con AAS y/o clopidogrel⁽¹⁷⁶²⁾.

Hay pocos estudios de calidad moderada que aborden esta pregunta. Una revisión sistemática y metaanálisis de Yang *et al.* de 2020 investigó un retraso en la cirugía (> 5 días) en comparación con la cirugía temprana en pacientes con fractura de cadera en tratamiento con AAS y/o clopidogrel⁽¹⁷⁶³⁾. Notaron una disminución significativa en la mortalidad -odds ratio (OR) = 0,43; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,23-0,79; p = 0,006- entre los pacientes tratados precozmente frente a los tardíos.

Encontraron que la cirugía temprana se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en la pérdida de sangre -diferencia de medias ponderada (DMP) = 0,75; IC del 95%: 0,50-1,00; p < 0,001-; sin embargo, esto no produjo ninguna diferencia significativa en la tasa de transfusión. Hubo una

disminución significativa en la duración de la estancia hospitalaria en el grupo de la cirugía temprana (DMP = 26,05; IC del 95%: 27,06-5,04; $p < 0,001$) sin diferencias identificadas en síndrome coronario agudo, eventos cerebrovasculares o tromboembolismo venoso (TEV) entre estos grupos. Cabe destacar que su análisis demostró un aumento en el número medio de unidades transfundidas para los pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario dual con AAS y clopidogrel (DMP = 0,69; IC del 95%: 0,10-1,28; $p = 0,02$) en comparación con ninguna terapia o grupos de AAS solo.

Un metaanálisis y revisión de Doleman y Moppett de 2015 investigó a pacientes que tomaban clopidogrel frente a ningún tratamiento con un análisis de subgrupos de cirugía temprana y tardía para fracturas de cadera⁽¹⁷⁶⁴⁾. Descubrieron que, si bien hubo un aumento significativo en pacientes con clopidogrel que recibieron una transfusión, no hubo diferencia significativa en la transfusión entre los grupos de cirugía temprana y tardía (OR: 0,44; IC 95%: 0,15-1,30). Si identificaron una duración significativamente reducida de la estancia entre los grupos de cirugía temprana y diferida que favorece una estancia más corta para las cohortes de cirugía temprana (DMP = 7,09 días; IC 95%: 10,14-4,04). La cohorte retrospectiva de Ohmori *et al.* de 2020, con 206 pacientes, evaluó la pérdida de sangre oculta perioperatoria y los requisitos de transfusión entre la puntuación de propensión emparejada de pacientes con fractura de cadera y AAS vs. sin medicación antiplaquetaria⁽¹⁷⁶⁵⁾. No encontraron diferencia significativa en la pérdida de sangre perioperatoria, que fue de 598 mL para los pacientes con AAS versus 556 mL el grupo de control ($p = 0,14$). Además, no encontraron diferencias significativas en los requisitos de transfusión de sangre entre los 2 grupos (48 vs. 38%; $p = 0,21$), con mayor requerimiento de transfusión en el grupo de AAS.

En varios estudios se investigó la continuación de la medicación antiplaquetaria durante todo el periodo perioperatorio. Abdul Hamid *et al.*, en 2020, publicaron un estudio retrospectivo de 325 pacientes con fracturas de cadera comparando pacientes en AAS a largo plazo o tratamiento con clopidogrel que se continuó durante toda la hospitalización con un grupo control⁽¹⁷⁶⁶⁾. No encontraron un aumento significativo de la pérdida de sangre intraoperatoria o de la duración de la cirugía. Un estudio de cohorte prospectivo de 44 pacientes con fractura de cadera en 2011 realizado por Chechik *et al.* evaluó el uso de clopidogrel y/o AAS en comparación con un grupo de control⁽¹⁷⁶⁷⁾. Los descensos de hemoglobina postoperatoria fueron significativamente mayores entre los pacientes tratados con clopi-

grel (1.091 ± 654 mL; rango: 178-3.487; $p = 0,005$) y mayores aún en pacientes tratados con AAS y clopidogrel (1.312 ± 686 mL; rango: 392-2.877; $p = 0,0003$) en comparación con los que no tomaban terapia antiplaquetaria. A pesar de esto, no hubo aumento en la mortalidad temprana (30 días), aunque el estudio no tuvo el poder estadístico suficiente. Jang *et al.*, en 2019, publicaron un estudio de cohorte de 162 pacientes sometidos a colocación de clavo cefálico-medular para fracturas del fémur proximal con continuación de la medicación antiplaquetaria y no demora de la operación⁽¹⁷⁶⁸⁾. Los pacientes tratados con AAS y/o clopidogrel continuaron con su terapia antiplaquetaria a lo largo del periodo quirúrgico. No hubo una diferencia significativa en la pérdida de sangre estimada o de la hemoglobina postoperatoria. A pesar de esto, hubo un aumento significativo en la transfusión total ($695,3 \pm 487,5$ vs. $956,6 \pm 519,5$; $p = 0,003$).

La literatura sobre este tema en estudios no relacionados con fracturas de cadera es limitada. Bogunovic *et al.*, en 2013, publicaron un estudio prospectivo ensayo de cohorte de 186 pacientes que compara las complicaciones relacionadas con el sangrado en la cirugía de la mano y la muñeca entre pacientes que continuaron con su medicación antiplaquetaria y aquellos que no tomaban medicación antiplaquetaria⁽¹⁷⁶⁹⁾. No encontraron complicaciones quirúrgicas en cualquiera de los grupos; sin embargo, un paciente en el grupo de medicación continua requirió un regreso al quirófano por sangrado en el sitio quirúrgico. No hubo diferencia en la formación de hematomas, discriminación de dos puntos y dolor postoperatorio e hinchazón a las 4 semanas. Hubo un hallazgo de aumento de las complicaciones hemorrágicas con dosis altas de medicación antiplaquetaria, pero no alcanzó significación estadística.

En conclusión, los pacientes que toman medicación antiplaquetaria pueden proceder con la cirugía ortopédica de emergencia con un mínimo de complicaciones. La complicación asociada más frecuente parece ser una tendencia a una mayor pérdida de sangre y transfusión. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se centran en pacientes con fracturas de la cadera y son de baja calidad⁽¹⁷⁷⁰⁻¹⁷⁷⁶⁾. ECA de alta calidad serían mejores para abordar esta pregunta.

Gregg R. Klein, William V. Arnold, Ajay Srivastava

Referencias

1762. Roberts KC, Brox WT. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Hip Fractures in the Elderly. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Feb;23(2):138-40.

1763. Yang Z, Ni J, Long Z, Kuang L, Gao Y, Tao S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020 Mar 12;15(1):105.
1764. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46(6):954-62.
1765. Ohmori T, Toda K, Kanazawa T, Tada K, Yagata Y, Ito Y. Retrospective high volume comparative study suggests that patients on aspirin could have immediate surgery for hip fractures without significant blood loss. *Int Orthop*. 2021 Mar;45(3):543-9.
1766. Abdulhamid AK. Evaluation of the use of anti-platelet therapy throughout the peri-operative period in patients with femoral neck fracture surgery. A retrospective cohort study. *Int Orthop*. 2020 Sep;44(9):1805-13.
1767. Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury*. 2011 Nov;42(11):1277-82.
1768. Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Mar 25;20(1): 124.
1769. Bogunovic L, Gelberman RH, Goldfarb CA, Boyer MI, Calfee RP. The impact of antiplatelet medication on hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am*. 2013 Jun;38(6):1063-70.
1770. Akaoka Y, Yamazaki H, Kodaira H, Kato H. Risk factors for the effect of anticoagulant and antiplatelet agents on perioperative blood loss following proximal femoral fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4120.
1771. Anekstein Y, Tamir E, Halperin N, Mirovsky Y. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Jan;(418):205-8.
1772. Chechik O, Amar E, Khashan M, Kadar A, Rosenblatt Y, Maman E. In support of early surgery for hip fractures sustained by elderly patients taking clopidogrel: a retrospective study. *Drugs Aging*. 2012 Jan 1;29(1):63-8.
1773. Ginsel BL, Taher A, Whitehouse SL, Bell JJ, Pulle CR, Crawford RW. Effects of anticoagulants on outcome of femoral neck fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015 Apr;23(1):29-32.
1774. Feely MA, Mabry TM, Lohse CM, Sems SA, Mauck KF. Safety of clopidogrel in hip fracture surgery. *Mayo Clin Proc*. 2013 Feb;88(2):149-56.
1775. Humenberger M, Stockinger M, Kettner S, Siller-Matula J, Hajdu S. Impact of Antiplatelet Therapies on Patients Outcome in Osteosynthetic Surgery of Proximal Femoral Fractures. *J Clin Med*. 2019 Dec 9;8(12):E2176.
1776. Thaler HW, Frisoe F, Korninger C. Platelet aggregation inhibitors, platelet function testing, and blood loss in hip fracture surgery. *J Trauma*. 2010 Nov;69(5):1217-20;discussion:1221.

Pregunta 71: ¿Debe suspenderse el ácido acetilsalicílico (AAS) antes de la cirugía en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: el AAS, administrado por razones cardiovasculares, no debe suspenderse de manera rutinaria en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos. Incluso es probable que el AAS sea cardioprotector y es poco probable que esté asociado con un aumento de la pérdida de sangre.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,67%; en desacuerdo: 2,33%; abstención: 0,00% (consenso fuerte).

Justificación: se ha demostrado que el AAS es eficaz para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, es utilizado por una gran proporción de la población para la prevención de enfermedades cardiovasculares⁽¹⁷⁷⁷⁾. El AAS ejerce sus efectos beneficiosos al inhibir la agregación de las plaquetas. Reduce el riesgo de muerte vascular en alrededor de una sexta parte y el riesgo de infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular en aproximadamente un tercio en pacientes con angina inestable o antecedentes de enfermedad miocárdica⁽¹⁷⁷⁸⁾. Contrariamente a estudios como el de la prevención de embolia pulmonar (PEP)⁽¹⁷⁷⁹⁾ y los ensayos *Perioperative Ischemia Evaluation-2 (POISE-2)*⁽¹⁷⁸⁰⁾, que evaluaron el efecto del AAS en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) después de la cirugía, respecto a la cuestión de si interrumpir el tratamiento en curso con AAS para pacientes que lo utilizan como profilaxis contra eventos de trombosis vascular, aún no está clara cuál es la mejor opción.

Actualmente, nos encontramos en una transición epidemiológica en las enfermedades cardiovasculares que son muy frecuentes en la sociedad. Así, muchas personas reciben medicamentos antiplaquetarios cardioprotectores, incluyendo AAS⁽¹⁷⁸¹⁾. Para aquellos pacientes con una historia conocida de enfermedad cardiovascular, tomar AAS puede ser crítico. Por lo tanto, la suspensión preoperatoria del AAS puede provocar un fenómeno de rebote plaquetario y un estado protrombótico que conduce a una enfermedad cardiovascular importante^(1782,1784). A menos que esté contraindicado, no se debe suspender el AAS preoperatoriamente en el grupo de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o al menos este tema debe ser discutido con el cardiólogo del paciente. Para los pacientes con enfermedades cardiovasculares, el riesgo de eventos trombóticos después de la suspensión aguda del AAS se considera que compensa el riesgo de complicaciones hemorrágicas posteriores a la cirugía⁽¹⁷⁸¹⁾.

La evidencia de que el AAS tiene un efecto clínicamente significativo sobre la pérdida de sangre perioperatoria es conflictiva, con algunos estudios apoyando y otros refutando tal asociación^(1781,1785). Un estudio informa que la tasa de transfusión y la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron mayores en un grupo sin retirada de AAS en comparación con un grupo de control después de una fractura femoral proximal, aunque no hubo otros hallazgos significativos⁽¹⁷⁸⁶⁾. Un estudio más reciente en pacientes con fractura de cadera comparó a 114 pacientes que tomaban AAS en el momento de su cirugía de fractura frente a 103 controles emparejados con puntuación de propensión que no toman AAS⁽¹⁷⁸⁷⁾ y encontró que tomar AAS no afectó la

pérdida perioperatoria de sangre o la necesidad de transfusión de sangre.

El caso del reemplazo electivo de cadera y rodilla es más claro y la evidencia se basa en gran medida en especialidades distintas de la cirugía ortopédica. Un estudio investigó el cese o la continuación del AAS antes de la cirugía abdominal electiva y concluyó que continuar con el AAS no se asoció con un exceso de sangrado⁽¹⁷⁸⁸⁾. Mantz *et al.* realizaron un ensayo controlado aleatorizado para el manejo de la terapia antiplaquetaria en el periodo perioperatorio de cirugía no coronaria (STRATAGEM). El 52% de los pacientes se sometieron a procedimientos ortopédicos y se comparó la continuación frente a la interrupción del AAS 10 días antes de la cirugía. No reportaron ninguna diferencia significativa en cuanto a trombosis mayor o sangrado entre los grupos. Sin embargo, el estudio se detuvo antes de tiempo debido a problemas de reclutamiento, aunque se recomendó evitar detener el AAS en estos pacientes^(1782,1784).

De manera similar, Oscarsson *et al.*⁽¹⁷⁸⁹⁾ también intentaron estudiar este tema y tuvieron que terminar el reclutamiento de pacientes de forma precoz (220 de 540 pacientes planificados reclutados), de nuevo en gran parte debido a la publicación de nuevas recomendaciones que respaldan la continuación del AAS en el periodo perioperatorio⁽¹⁷⁹⁰⁻¹⁷⁹²⁾. En el último estudio con poca potencia, no hubo diferencias significativas en el daño miocárdico (definido como troponina T elevada). El estudio no tuvo el poder estadístico para identificar una diferencia en las complicaciones hemorrágicas y no se observaron diferencias entre los grupos. Shaw *et al.*⁽¹⁷⁸⁵⁾ encontraron un resultado contradictorio cuando realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 2.853 pacientes con artroplastia total de cadera y rodilla con el fin de identificar si la dosis preoperatoria o el tiempo de suspensión afectaban los resultados de la cirugía. Determinaron que los pacientes que recibieron AAS antes de la cirugía tenían un mayor riesgo de reingreso y eventos postoperatorios a 90 días en comparación con los que no recibieron AAS, principalmente relacionado con una menor tasa de complicaciones postoperatorias (como la formación de hematomas). Curiosamente, el estudio encontró que el riesgo de complicaciones postoperatorias también fue mayor en pacientes que suspendieron el AAS más cerca del momento de la cirugía.

En conclusión, la decisión de parar el AAS o continuarlo perioperatoriamente depende de muchas variables, incluido el perfil de riesgo de los pacientes por enfermedad cardiovascular, la naturaleza de la cirugía, el riesgo y la importancia del sangrado (sangrado intracraneal, por ejemplo) y así sucesivamente. Según la evidencia disponible, el manteni-

miento del AAS en pacientes sometidos a procedimientos electivos no parece aumentar el riesgo de sangrado o las necesidades de transfusión. Si existe la intención de detener el AAS antes de los procedimientos electivos, los cirujanos ortopédicos deben comunicar esta decisión antes de la intervención al equipo de cardiología que atiende al paciente.

Marcelo M. Lizárraga, Suhail Suresh, Takahiro Niikura, Luis F. Elias, Marzaid E. Manzaneda, Juan C. Castro Bejarano, Miguel S. Egoavil, Sara L. Whitehouse, Ross W. Crawford

Referencias

- Plümer L, Seiffert M, Punke MA, Kersten JF, Blankenberg S, Zöllner C, Petzoldt M. Aspirin Before Elective Surgery-Stop or Continue? *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Jul 10;114(27-28):473-80.
- Brunetti S, Petri GJ, Lucchina S, Garavaglia G, Fusetti C. Should aspirin be stopped before carpal tunnel surgery? A prospective study. *World J Orthop.* 2013 Oct 18;4(4):299-302.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000 Apr 15;355(9212):1295-302.
- Eikelboom JW, Keaton C, Guyatt G, Sessler DI, Yusuf S, Cook D, et al. Perioperative Aspirin for Prevention of Venous Thromboembolism: The PeriOperative ISchema Evaluation-2 Trial and a Pooled Analysis of the Randomized Trials. *Anesthesiology.* 2016 Dec;125(6):1121-9.
- Meier R, Marthy R, Saely CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Dec;26(8):921-8.
- Gerstein N, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg.* 2015 May;255(5):811-9.
- Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Gormard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004 Oct 19;110(16):2361-7.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 1;45(3):456-9.
- Shaw JH, Kadri OM, Les CM, Charters M. Effect of Acetylsalicylic Acid Dose and Time Discontinued Preoperatively on Outcomes After Total Knee and Hip Arthroplasty. *Orthopedics.* 2019 Sep 1;42(5):289-93.
- Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Mar 25;20(1):124.
- Ohmori T, Toda K, Kanazawa T, Tada K, Yagata Y, Ito Y. Retrospective high volume comparative study suggests that patients on aspirin could have immediate surgery for hip fractures without significant blood loss. *Int Orthop.* 2021 Mar;45(3):543-9.
- Sahebally SM, Healy D, Coffey JC, Walsh SR. Should patients taking aspirin for secondary prevention continue or discontinue the medication prior to elective, abdominal surgery? Best evidence topic (BET). *Int J Surg.* 2014;12(5):16-21.
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth.* 2010 Mar;104(3):305-12.
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks

with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005 May;257(5):399-414.

1791. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J Nucl Cardiol.* 2015 Feb;22(1):162-215.
1792. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2004 Feb;17(1):21-7.

Pregunta 72: ¿Cuándo se debe suspender la anticoagulación crónica en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos electivos?

Respuesta/Recomendación: acenocumarol debe ser suspendido 3 días, la warfarina y la flutidiona deben suspenderse 5 días y el fenprocumón debe suspenderse 7 días antes de cirugía ortopédica electiva. Lo anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (apixabán, edoxabán, dabigatrán y rivaroxabán) deben suspenderse al menos 2 días antes de la cirugía ortopédica electiva con un día adicional agregado para dabigatrán en pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) < 80 mL/min y de 2 a 3 días adicionales para pacientes con ClCr > 30 mL/min, pero < 50 mL/min.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,86%; en desacuerdo: 2,80%; abstención: 2,34% (consenso fuerte).

Justificación: la cirugía ortopédica y, en concreto, la artroplastia total articular se considera que está asociada con un alto riesgo de sangrado⁽¹⁷⁹³⁻¹⁷⁹⁴⁾. La calidad de la evidencia que respalda suspender la anticoagulación crónica por un tiempo específico antes de ser sometidos a cirugía ortopédica electiva es limitada. Para esta pregunta específica, nosotros: 1) buscamos en la literatura artículos con respecto a la cirugía de las extremidades inferiores; y 2) recuperamos las directrices de las sociedades relevantes. No incluimos la cirugía de la extremidad superior, cirugía de columna o cirugía de trauma, ya que estos temas son abordados en otra parte. Además, no incluimos agentes antiplaquetarios en nuestras búsquedas porque estos se abordan en otra parte de este documento. Sin embargo, una serie de estudios realizados en el escenario de otros tipos de cirugía, aunque limitados por su diseño, proporcionaron algunos datos relevantes y fueron considerados.

Croci *et al.* estudiaron retrospectivamente pacientes consecutivos de cirugía de columna y encontraron que, entre los que tomaron ACOD, no hubo diferencia en el tiempo medio de suspensión entre los que tuvieron un evento de sangrado⁽¹⁷⁹⁵⁾. Por el contrario, Young *et al.* compararon pacientes sometidos a fusión espinal que tomaban crónicamente warfarina con los que no lo hacían y encontraron que, a pesar de dejar warfarina 7 días antes de la cirugía y lograr niveles normales del índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-), los pacientes con warfarina tenían mayor pérdida de sangre y mayores probabilidades de recibir una transfusión de sangre postoperatoria⁽¹⁷⁹⁶⁾.

En un estudio retrospectivo de pacientes con artroplastia total de rodilla (ATR), no encontraron diferencias en las tasas de complicación a 30 días entre pacientes que suspendieron y no suspendieron los agentes antitrombóticos antes de la cirugía⁽¹⁷⁹⁷⁾. Su protocolo institucional incluía el cese de la warfarina 5 días antes de la cirugía. Sin embargo, los ACOD no se incluyeron en el estudio. Un estudio adicional realizado por Radovanovic *et al.* encontró que los pacientes con ATR que suspendieron la warfarina de forma rutinaria de 3 a 5 días antes de la cirugía y lograron un INR de menos de 1,4 tuvieron una mayor tasa de transfusión de sangre (40 frente a 13%; $p = 0,03$) y tiempos operatorios más prolongados que los controles⁽¹⁷⁹⁸⁾. Por el contrario, un estudio retrospectivo de 48 pacientes comparó una cohorte que continuó con warfarina sin interrupción perioperatoriamente en el contexto de una ATR con una cohorte que no tomaba warfarina. Los autores encontraron que no hubo diferencias en las tasas de transfusiones de sangre (24 vs. 38%; $p = 0,178$). Otro análisis retrospectivo de pacientes con ATR comparó a 38 pacientes que tomaban warfarina que continuaron en el perioperatorio con 39 pacientes a los que se les suspendió la warfarina 1 semana antes de la cirugía y no encontró diferencia en la proporción de riesgo ajustado de recibir una transfusión de sangre o experimentar una complicación en la herida⁽¹⁷⁹⁹⁾.

El ensayo *Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation (PAUSE)* fue un estudio observacional de cohorte multicéntrico de más de 3.000 pacientes con fibrilación auricular que estaban tomando un ACOD (apixabán, dabigatrán o rivaroxabán) y separó a los pacientes en cirugías de bajo y alto riesgo de sangrado, la última de las cuales incluyó artroplastia de cadera y rodilla.

Los pacientes que se sometieron a una cirugía de alto riesgo de sangrado suspendieron los ACOD 2 días antes de su procedimiento a menos que estuvieran tomando dabigatrán y tuvieran un ClCr < 50 mL/min, en cuyo caso se amplió el tiempo. Encontraron

que, dentro del grupo de alto riesgo de sangrado, los eventos de sangrado mayor ocurrieron en menos del 3% de los pacientes con este régimen⁽¹⁷⁹⁴⁾. No se sabía cuántos de los pacientes ortopédicos experimentaron una complicación hemorrágica. Un subanálisis de pacientes en el ensayo *PAUSE* encontró que separar a los pacientes en niveles residuales de > 50 ng/mL o ≤ 50 ng/mL no resultó en una asociación significativa con eventos hemorrágicos no mayores, lo que sugiere que revisar los niveles residuales del fármaco antes de la cirugía no ayuda a predecir los eventos de sangrado cuando suspenden los medicamentos en los esquemas utilizados en el estudio⁽⁸⁰⁰⁾.

Las directrices de sociedades relevantes, como la American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), la American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) y el American College of Cardiology (ACC), deben tenerse en consideración al aconsejar a los pacientes sobre cuándo detener un anticoagulante. En particular, si se prefiere la anestesia neuroaxial (espinal o epidural) para el procedimiento, ya que el riesgo de hematoma epidural debe tenerse en cuenta en las recomendaciones al paciente. Las guías basadas en la evidencia de 2018 para la anestesia regional en el paciente que recibe terapia antitrombótica o trombolítica de la ASRA recomiendan un tiempo de cese preoperatorio de 72 horas para apixabán y rivaroxabán, y un rango de tiempos de 72 a 120 horas para dabigatrán dependiendo del CICr⁽⁸⁰¹⁾.

Muchos anestesiólogos siguen estas pautas, pero son más estrictas que las publicadas por otros. Por el contrario, actualmente, la AAOS recomienda un tiempo de cese de 2 días para todo ACOD (asumiendo un CICr > 50 mL/min), incluso si la anestesia neuroaxial está prevista⁽⁸⁰²⁾. Finalmente, las directrices de la ACC recomiendan el cese al menos 48 horas antes de los procedimientos de alto riesgo de sangrado si el CICr > 50 mL/min para apixabán, edoxabán y rivaroxabán, y un enfoque gradual de 48 a 120 horas antes de un procedimiento de alto riesgo hemorrágico para dabigatrán, según el CICr⁽⁸⁰³⁾.

La recomendación más restrictiva para el tiempo de cese realizada por la ASRA probablemente refleja la naturaleza potencialmente devastadora de un hematoma epidural. No recomendamos la evaluación rutinaria de los niveles plasmáticos de ACOD debido a la dificultad de interpretación, la falta de disponibilidad generalizada y el desconocimiento del nivel más allá del cual ocurren los eventos hemorrágicos clínicamente significativos, incluyendo hematomas epidurales. Estamos de acuerdo con la ASRA y la AAOS en que el INR debe verificarse dentro de las 24 horas de la cirugía para pacientes que toman warfarina u otro antagonista

de la vitamina K, para asegurar una respuesta adecuada^(802,804).

Eric S. Schwenk, Thomas Volk, Alessandro Squizzato

Referencias

1793. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al.; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
1794. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Taffur AJ, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019 Nov 11;179(11):1469-78.
1795. Croci DM, Dalolio M, Guzman R, Mariani L, Schaeren S, Kamenova M, Soleman J. Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2019 May;125:e1034-41.
1796. Young EY, Ahmadi K, Bajwa N, Ahn NU. Does chronic warfarin cause increased blood loss and transfusion during lumbar spinal surgery? *Spine J*. 2013 Oct;23(10):1253-8.
1797. Hwang JY, Oh S, Kim CS, Chang JE, Min SW. Perioperative complications following preoperative cessation of antithrombotic agents for total knee arthroplasty: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(48):e5487.
1798. Radovanovic I, Queally J, Bahari S, Sproule J, McElwain J. Anticoagulant use and its effect on bleeding and complications in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg*. 2012 Apr;78(2):187-91.
1799. Rhodes DA, Severson EP, Hodrick JT, Dunn HK, Hofmann AA. Discontinuation of warfarin is unnecessary in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Jan;468(1):120-6.
1800. Taffur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, MacDougall K, et al. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20;9(19):e017316.
1801. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leftert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.
1802. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Dec 1;27(23):878-86.
1803. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Sax-onhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-98.
1804. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, Kopp SL, Stevens SR, Pagnano MW, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Nov-Dec;33(6):510-7.

Pregunta 73: En pacientes que están en tratamiento anticoagulante crónico, ¿se debe considerar administrar un anticoagulante inyectable como terapia puente antes de someterse a procedimientos de cirugía ortopédica electiva?

Respuesta/Recomendación: en pacientes en tratamiento oral crónico anticoagulante para

la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) o la fibrilación auricular no valvular, no se debe administrar terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) intravenosa antes de los procedimientos ortopédicos. Varios estudios de alta calidad demuestran un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas perioperatorias sin diferencia en eventos tromboembólicos en pacientes sometidos a terapia anticoagulante puente. Para pacientes en anticoagulación oral por válvula protésica cardíaca, se debe considerar la posibilidad de administrar terapia puente evaluando el riesgo del paciente de eventos tromboembólicos *versus* el riesgo de sangrado. Sin embargo, un estudio clínico controlado aleatorizado reciente que incluyó a 305 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas no demostró ningún beneficio con la terapia puente.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,88%; en desacuerdo: 1,40%; abstención: 3,72% (consenso fuerte).

Justificación: muchos pacientes reciben anticoagulación crónica para la prevención del TEV o de accidente cerebrovascular por fibrilación auricular y aproximadamente 250.000 pacientes requieren la interrupción del tratamiento por procedimientos quirúrgicos⁽¹⁸⁰⁵⁾. La terapia puente con HNF intravenosa o HBPM antes de la cirugía se ha descrito para minimizar el TEV, pero no está exenta de riesgos.

El American College of Cardiology emitió un consenso en 2017 para la anticoagulación alrededor del procedimiento. Pacientes con anticoagulación oral directa (apixabán, betrixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán) rara vez necesitan puente antes de la cirugía debido a la corta vida media de estos medicamentos⁽¹⁸⁰⁵⁾. Ellos sugieren que los pacientes que toman agonistas de la vitamina K (como la warfarina) pueden beneficiarse de la terapia puente, ya que estos medicamentos tienen vidas medias más largas y tardan más en volverse terapéuticos después de la cirugía, pero reconocen el riesgo de sangrado⁽¹⁸⁰⁵⁾. Un estudio en pacientes tratados con warfarina para prevenir TEV demostró un mayor riesgo de sangrado en pacientes sometidos a terapia puente *versus* aquellos que no lo fueron⁽¹⁸⁰⁶⁾. En un ensayo aleatorizado doble ciego con control de placebo, 1.884 pacientes en terapia con warfarina para el tratamiento de fibrilación atrial recibieron terapia puente con HBPM o un placebo. El grupo de placebo demostró no inferioridad para tromboembolismo arterial (0,4 placebo frente a 0,3%) y una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de eventos hemorrá-

gicos (1,3 placebo frente a 3,2%)⁽¹⁸⁰⁷⁾. El *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)* (7.372 pacientes) también demostró un mayor riesgo de sangrado y eventos adversos en pacientes que usan anticoagulantes puente como lo hicieron otros estudios a nivel institucional⁽¹⁸⁰⁸⁻¹⁸¹⁰⁾. Otro estudio, *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY)*, demuestra un aumento de los eventos de sangrado en pacientes en tratamiento crónico con dabigatrán (6,5 en pacientes puente *versus* 1,8%) y tratamiento con warfarina (6,8 en pacientes puente *versus* 1,6%) sin diferencias en las tasas de TEV⁽¹⁸¹¹⁾.

Los datos son limitados con respecto a la anticoagulación perioperatoria en el manejo de pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Como estos pacientes tienen un riesgo mucho mayor de un evento embólico, se debe considerar la terapia puente sopesando el riesgo del paciente de eventos tromboembólicos frente al riesgo de sangrado tras la consulta con el cardiólogo del paciente. Si bien no existe una herramienta de evaluación perioperatoria validada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la edad > 75 años, la diabetes, antecedentes de ictus o la enfermedad vascular y el sexo femenino son todos factores de riesgo de accidente cerebrovascular en estos pacientes^(1805,1812).

Un ensayo controlado aleatorizado reciente realizado durante 9 años en 1.471 pacientes no demostró ningún beneficio significativo para la terapia puente postoperatoria con dalteparina para prevenir el TEV. La tasa de tromboembolismo mayor fue del 1,2% (8 eventos en 650 pacientes) para placebo y 1,0% (8 eventos en 820 pacientes) para dalteparina. El estudio estaba compuesto por 1.166 pacientes con fibrilación auricular sola y 305 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y fibrilación auricular⁽¹⁸¹³⁾.

Arjun Saxena, P. Maxwell Courtney

Referencias

1805. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Sax-onhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-98.
1806. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, et al. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med*. 2015 Jul;175(7):1163-8.
1807. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al.; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
1808. Krishnamoorthy A, Ortel T. A Bridge to Nowhere? Benefits and Risks for Periprocedural Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Oct;18(10):101.

1809. Lock JF, Ungeheuer L, Borst P, Swol J, Löb S, Brede EM, et al. Markedly increased risk of postoperative bleeding complications during perioperative bridging anticoagulation in general and visceral surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2020 Nov 23;9(1):39.
1810. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al.; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015 Feb 3;131(5):488-94.
1811. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015 Mar;113(3):625-32.
1812. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-227.
1813. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al.; PERIOP2 Investigators. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jun 9;373(1205):n1205.

Pregunta 74: ¿Hay alguna diferencia entre la dosis baja y la dosis regular del ácido acetilsalicílico (AAS) para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) después de procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: no parece haber diferencia en la eficacia del AAS en dosis bajas y en dosis regulares para la prevención del TEV después de procedimientos ortopédicos. Sin embargo, la tolerabilidad y el perfil de efectos secundarios gastrointestinales (GI) de las dosis bajas de AAS son más favorables.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,87%; en desacuerdo: 3,30%; abstención: 2,83% (consenso fuerte).

Justificación: a pesar de la relativa abundancia de literatura que compara la tromboprofilaxis del AAS a diferentes dosis con otros regímenes, la mayoría de las investigaciones que comparan dosis bajas (por ejemplo, 81 mg por vía oral 2 veces al día) con dosis regulares (por ejemplo, 325 mg por vía oral 2 veces al día) de AAS se han realizado de manera retrospectiva. Hasta la fecha, solo se han realizado 2 estudios prospectivos que comparan la eficacia y la seguridad de dosis bajas de AAS con dosis regulares. Ambos estudios utilizaron AAS durante un mes aproximadamente e incluyeron artroplastia primaria de cadera y rodilla. En su estudio prospectivo abierto de diseño cruzado

($n = 4.651$), Parvizi *et al.* reportaron tasas similares de TEV a 90 días entre ambos grupos (0,1% dosis baja y 0,3% dosis regular; $p = 0,345$) y no hubo diferencias en la sintomatología GI, sangrado/ulceración, infección articular periprotésica aguda o mortalidad⁽¹⁸¹⁴⁾. De manera similar, Feldstein *et al.* ($n = 643$) no informaron de diferencias en la incidencia de hemorragia GI entre ambos regímenes, aunque los autores sí observaron un mayor riesgo de náuseas y molestias GI con dosis regulares (3,2%) en comparación con AAS en dosis bajas (0,8%) ($p = 0,04$). Solo un paciente (0,3%) desarrolló trombosis venosa profunda (TVP) en el grupo de 81 mg, lo cual no fue estadísticamente diferente del grupo de dosis regular (0,3 frente a 0%). Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra, así como la baja incidencia de TEV posterior a la artroplastia, es probable que el estudio no tuviera el poder estadístico suficiente para comparar ambos regímenes^(1814,1815).

En cirugía ortopédica, 7 estudios retrospectivos han comparado directamente los 2 regímenes de dosificación. En estos estudios, se proporcionó AAS durante 4 a 6 semanas y todos los datos (TEV, sangrado, mortalidad, etc.) se reportaron a los 90 días después de la operación. Los siguientes datos presentados entre paréntesis comparan el resultado del AAS a dosis baja y dosis regular, respectivamente. En el primer estudio retrospectivo, Faour *et al.* ($n = 5.666$) informaron una reducción en la incidencia de TEV (0,7 frente a 1,5%; $p = 0,02$) después artroplastia total de rodilla (ATR) primaria electiva. Sin embargo, el modelo de regresión no mostró ninguna diferencia después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y cirujano. Las tasas de hemorragia y mortalidad también fueron similares entre los grupos (0,2 y 0,1%, respectivamente)⁽¹⁸¹⁶⁾. Faour *et al.* más tarde informaron resultados similares ($n = 3.936$) en pacientes con artroplastia total de cadera (ATC), con ninguna diferencia en TEV (0,6 frente a 1,0%; $p = 0,35$), hemorragia (0,5 vs. 0,8%; $p = 0,75$) o muerte (0,1% ambos), incluso después de ajustar para factores de confusión en el análisis de regresión⁽¹⁸¹⁷⁾. En los estudios retrospectivos de Tang *et al.*, en ATC de revisión ($n = 1.361$) y ATR ($n = 1.438$), también se informaron tasas de TEV similares entre los grupos (0,77 vs. 1,34%, $p = 0,38$; y 0,23 frente a 0,9%, $p = 0,16$, respectivamente), que también se observaron en el análisis de regresión después de ajustar por diferencias en edad y raza^(1818,1819). Los autores tampoco informaron diferencias significativas en las tasas de hemorragia, infección y mortalidad entre los regímenes de dosificación.

Merkow *et al.* realizaron un estudio sustancialmente mayor ($n = 12.866$) en pacientes con riesgo estándar de TEV sometidos a ATR primaria⁽¹⁸²⁰⁾. Si bien reportaron una reducción significativa en la incidencia de TEV en pacientes que reciben dosis bajas de AAS (0,23 vs. 1,41%; $p < 0,001$), los análisis se limitaron a análisis univariante y no se incluyeron comparaciones de cohortes. Shohat *et al.* también estudiaron regímenes de dosificación comparados en pacientes con ATR primaria ($n = 9.208$) y no informaron diferencias significativas en las tasas de TEV (0,9 frente a 1,0%; $p = 0,669$)⁽¹⁸²¹⁾. Aunque ambos grupos son demográfica y médicamente similares, hubo diferencias estadísticamente significativas en variables quirúrgicas que no se tuvieron en cuenta⁽¹⁸²¹⁾. Uvodich *et al.* también realizaron una revisión retrospectiva, pero a diferencia de otros estudios, en esta revisión incluyeron datos desde el año 2000⁽¹⁸²²⁾. Todos los demás documentos limitaron el periodo de recopilación de datos al menos desde 2010 en adelante. En su estudio de pacientes con ATR y ATC primarias ($n = 3.512$), Uvodich *et al.* no informaron diferencias en TEV o mortalidad (0 frente a 0,1%, $p = 0,79$; y 0,3 frente a 0,1%, $p = 0,24$, respectivamente). Mientras que las cohortes mostraron diferencias iniciales significativas, estas diferencias fueron pequeñas y probablemente clínicamente irrelevantes. Los análisis multivariados no se realizaron debido a la baja tasa de eventos.

En contraste con los estudios discutidos hasta ahora, Halbur *et al.* compararon retrospectivamente la eficacia y la seguridad de 2 protocolos de AAS en 2.284 pacientes de artroplastia electivos primarios de riesgo estándar⁽¹⁸²³⁾. La primera cohorte recibió 81 mg 2 veces al día y la segunda cohorte recibió un régimen de AAS en función de su peso, ya sea 81 mg 2 veces al día (si < 120 kg) o 325 mg 2 veces al día (si > 120 kg). Los resultados se compararon a las 6 semanas y los 6 meses después de la operación. Se encontró que el riesgo relativo (RR) de TEV era significativamente menor en el grupo de dosificación de AAS basado en el peso: RR de 0,31–intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,12–0,82; $p = 0,03$ –a los 42 días y de 0,38 (IC 95%: 0,18–0,80; $p = 0,03$) a los 6 meses, con una reducción global del RR del 62%. No hubo diferencia en el RR de eventos de sangrado GI entre cohortes a las 6 semanas o los 6 meses. En un análisis de subgrupos de pacientes con un peso > 120 kg, la incidencia de TEV fue significativamente mayor en la cohorte que recibió 81 mg ($n = 111$) en comparación con la cohorte que recibió 325 mg ($n = 180$) (3,48 frente a 0%; $p = 0,02$). No hubo diferencia en la incidencia de TEV entre ambas cohortes en pacientes de peso < 120 kg. El análisis de subgrupos usando solo pacientes con un peso de

> 120 kg no reveló un mayor riesgo de sangrado en aquellos que recibieron 325 frente a 81 mg.

Además de los estudios antes mencionados, existen 2 estudios retrospectivos adicionales que compararon AAS con un anticoagulante, en los que algunos pacientes de la cohorte AAS recibieron 81 mg 2 veces al día o 325 mg 2 veces al día. Estos estudios incluyeron un subanálisis que comparó los resultados de ambas cohortes AAS. Goel *et al.* compararon la seguridad y la eficacia de un curso de 1 mes de AAS contra la warfarina para la prevención del TEV después de ATR bilateral⁽¹⁸²⁴⁾. En su subanálisis ($n = 1.527$ ATR bilateral), informaron una incidencia similar a 90 días de TEV y embolia pulmonar (EP) entre las cohortes (1,22 vs. 2,20%, $p = 0,14$; y 0,82 frente a 1,47%, $p = 0,23$, respectivamente). Azboy *et al.* ($n = 683$) compararon 3 cohortes de cirugías de preservación de cadera que recibieron: 1) AAS a dosis bajas; 2) AAS a dosis regulares; o 3) warfarina⁽¹⁸²⁵⁾. Los autores tampoco informaron diferencias en las tasas de TEV entre las 3 cohortes. Hood *et al.* exploraron específicamente el cumplimiento de los pacientes a los que se les prescribió 1 mes de AAS a dosis bajas o a dosis regulares después de ATR y ATC ($n = 404$)⁽¹⁸²⁶⁾. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que completaron su tratamiento, ni la proporción que atribuyó nuevos síntomas de GI al inicio del AAS (7 vs. 10,5%; $p > 0,30$).

Corinne Mirkazemi, Jesús M. Villa,
Tejbir S. Pannu, Carlos A Higuera

Referencias

1814. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Jan 18;99(2):91-8.
1815. Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, Woodward LA, Hozack WJ. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2017 Sep;32(9S):S157-61.
1816. Faour M, Piuze NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Jul;33(7S):S131-5.
1817. Faour M, Piuze NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. No Difference Between Low- and Regular-dose Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Feb;477(2):396-402.
1818. Tang A, Zak S, Iorio R, Slover J, Bosco J, Schwarzkopf R. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Arthroplasty.* 2020 Aug;35(8):2182-7.
1819. Tang A, Zak SG, Warren D, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Knee Surg.* 2020 Sep 8.

1820. Merkow DB, Tang A, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. Low dose aspirin is effective in preventing venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *J Orthop.* 2021 Feb 12;24:26-8.
1821. Shohat N, Ludwick L, Goel R, Ledesma J, Streicher S, Parvizi J. Thirty Days of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Adequate Following Total Knee Arthroplasty, Regardless of the Dose Used. *J Arthroplasty.* 2021 Sep;36(9):3300-04.
1822. Uvodich ME, Siljander MP, Taunton MJ, Mabry TM, Perry KI, Abdel MP. Low-Dose vs Regular-Dose Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021 Jul;36(7):2359-63.
1823. Halbur CR, Gulbrandsen TR, West CR, Brown TS, Noiseux NO. Weight-Based Aspirin Dosing May Further Reduce the Incidence of Venous Thromboembolism Following Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021. Dec;36(12):3986-92.e1.
1824. Goel R, Fleischman AN, Tan T, Sterbis E, Huang R, Higuera C, et al. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. *Bone Joint J.* 2018 Jan;100-B(1)(Suppl A):68-75.
1825. Azboy I, Kheir M, Huang R, Parvizi J. Aspirin provides adequate VTE prophylaxis for patients undergoing hip preservation surgery, including periacetabular osteotomy. *J Hip Preserv Surg.* 2018 Apr 5;5(2):125-30.
1826. Hood B, Springer B, Odum S, Curtin BM. No difference in patient compliance between full-strength versus low-dose aspirin for VTE prophylaxis following total hip and total knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021 May;31(4):779-83.

Pregunta 75: ¿Qué profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) debe administrarse a un paciente que es alérgico al ácido acetilsalicílico (AAS)?

Respuesta/Recomendación: a la luz del perfil de seguridad ventajoso y la rentabilidad del AAS para la prevención del TEV, debe realizarse un estudio para confirmar la verdadera hipersensibilidad al AAS, a menos que se hayan observado o informado reacciones alérgicas sistémicas. Determinados pacientes que tengan una verdadera enfermedad respiratoria exacerbada por el AAS (EREA) o reacciones mucocutáneas pueden someterse a un protocolo de desensibilización. En la rara ocasión en que un paciente tenga una reacción alérgica sistémica al AAS, se debe evitar la desensibilización y se deben usar agentes alternativos para la profilaxis del TEV.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 90,82%; en desacuerdo: 5,31%; abstención: 3,86% (consenso fuerte).

Justificación: el AAS es un agente seguro y rentable para la prevención del TEV en la cirugía ortopédica⁽¹⁸²⁷⁻¹⁸³³⁾. Este agente quimioprolifático ha sido avalado en las guías más recientes de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)⁽¹⁸³⁴⁾ y el American College of Chest Physicians (ACCP)⁽¹⁸³⁵⁾. A pesar de la mayor utilización de AAS en los últimos años^(1829,1830), hay escasez de evi-

dencia para guiar la selección de una alternativa profiláctica en pacientes con una alergia verdadera o informada al AAS⁽¹⁸²⁸⁾. Como el número de procedimientos ortopédicos que requieren la profilaxis del TEV crece anualmente⁽¹⁸³⁶⁻¹⁸³⁹⁾, es imperativo que los cirujanos entiendan cómo manejar esta población de pacientes. Se ha estimado que la intolerancia al AAS ocurre en un 6-20% de la población, con un 0,6-2,4% siendo una alergia al AAS “verdadera”^(1840,1841). Pacientes con asma, rinosinusitis crónica, urticaria crónica y pólipos nasales tienen una mayor prevalencia, de hasta el 20-30%⁽¹⁸⁴²⁻¹⁸⁴⁴⁾. No obstante, se cree que la prevalencia de las alergias al AAS está infradiagnosticada, ya que actualmente no existe ningún análisis fiable de piel o sangre para la hipersensibilidad^(1841,1845). Mientras que las pruebas de provocación pueden usarse para confirmar una alergia al AAS, los riesgos de reacciones sistémicas potencialmente mortales limitan su practicidad diagnóstica^(1840,1845).

La fisiopatología subyacente de las alergias al AAS puede ser farmacológica y/o inmunológica^(1840,1846). Una variedad de sistemas de clasificación utilizan los síntomas del paciente para determinar el mecanismo subyacente y el tratamiento adecuado^(1844,1845,1847,1848). Más comúnmente, la alergia al AAS se ha clasificado en las siguientes reacciones de hipersensibilidad: 1) asma y rinitis, o EREA; 2) empeoró la urticaria y el angioedema en el contexto de urticaria crónica; 3) urticaria y/o angioedema inducido por múltiples fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); y 4) reacciones aisladas inducidas por un único AINE^(1845,1848). Para fines de tratamiento, las reacciones al AAS se pueden clasificar en mucocutáneas o EREA sistémica⁽¹⁸⁴⁴⁾.

La literatura sobre la evaluación y el tratamiento de pacientes con una alergia al AAS se ha restringido en gran medida a pacientes con enfermedades cardíacas^(1840,1841,1845,1847). Diferentes protocolos sugieren que casi todos los pacientes con antecedentes de alergia al AAS pueden ser tratados con éxito con una dosis gradual de provocación o desensibilización^(1840,1845,1849-1853). Sin embargo, estos informes estaban limitados por el hecho de que las alergias al AAS no fueron confirmadas en las respectivas cohortes^(1852,1853). La evidencia actual sugiere que la fiabilidad de las alergias diagnosticadas por el paciente es extremadamente baja⁽¹⁸⁵⁴⁾. Es posible que las alergias reportadas por el paciente al AAS o a los AINE pueden impedir que ciertos pacientes reciban AAS para la profilaxis de TEV después de un procedimiento ortopédico. Sin embargo, sigue siendo incierto si el uso de agentes que no sean AAS debido a estas alergias se asocia con una mayor incidencia de TEV. Para protegerse adecuadamente

contra el TEV, el médico primero debe asegurarse de que existe una alergia, pero la tasa de verdaderas reacciones alérgicas en los pacientes que se diagnostican de una alergia sigue siendo desconocida. No es poco común que los pacientes confundan los efectos secundarios, incluidos *tinnitus*, hematomas fáciles o síntomas gastrointestinales con una alergia, o que crean que una alergia a otro AINE sugiere una coexistencia de alergia al AAS⁽¹⁸⁴⁵⁾. Por lo tanto, la hipersensibilidad debe ser confirmada utilizando una prueba de provocación. En segundo lugar, la alergia debe ser identificada como mucocutánea o EREA sistémica. Para pacientes con EREA, se recomienda que se utilice la premedicación para su EREA, seguida de un protocolo de desensibilización^(1845,1855). Pacientes con reacciones mucocutáneas no requieren tratamiento previo antes del protocolo de desensibilización. Sin embargo, como consecuencia de una reacción mucocutánea, se sugieren los antihistamínicos y/o los agonistas de los receptores de leucotrienos⁽¹⁸⁴⁵⁾. En las raras ocasiones en que los pacientes experimenten reacciones sistémicas al AAS, muchos autores sugieren evitar la desensibilización y considerar agentes alternativos para la profilaxis del TEV^(1840,1845).

En conclusión, es importante confirmar una verdadera alergia en pacientes con sospecha de alergia a AAS o AINE debido a la poca fiabilidad de los autoinformes. Aunque el mecanismo de alergia subyacente al AAS ha sido bien descrito, no hay estudios que investigan directamente la eficacia de los agentes profilácticos del TEV alternativos en pacientes ortopédicos con una verdadera alergia al AAS o alergia a los AINE. Como tal, los cirujanos pueden optar por recetar un agente profiláctico alternativo del TEV para estos pacientes. Sin embargo, a la luz del perfil de seguridad ventajoso y la rentabilidad del AAS, los protocolos de desensibilización se deben considerar seriamente en esta población, a menos que se hayan producido reacciones alérgicas sistémicas. Sin embargo, se requiere más investigación para validar la seguridad y la eficacia de las pruebas de provocación y desensibilización en pacientes ortopédicos.

Graham S. Goh, Terence L. Thomas, Henry Fu

Referencias

1827. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-84.
1828. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
1829. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for Pediatric Venous Thromboembolism: Current Status and Changes Across Pediatric Orthopaedic Society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 May 1;28(9):388-94.
1830. Méndez GM, Patel YM, Ricketti DA, Gaughan JP, Lackman RD, Kim TWB. Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Orthopaedic Oncologic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Dec 6;99(23):2004-10.
1831. Alyea E, Gaston T, Austin LS, Wowkanecch C, Cypel B, Pontes M, Williams G. The Effectiveness of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthopedics*. 2019 Mar 1;42(2):e187-92.
1832. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
1833. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-8.
1834. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.
1835. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1836. Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Sep 5;100(17):1455-60.
1837. Schwartz AM, Farley KX, Guild GN, Bradbury TL Jr. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6S):S79-85.
1838. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States - an alternative projection model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1797-803.
1839. Klug A, Gramlich Y, Rudert M, Drees P, Hoffmann R, Weissenberger M, Kutzner KP. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3287-98.
1840. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Dec;2(6):263-70.
1841. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):161-6.
1842. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*. 2005 May-Jun;15(3):164-7.
1843. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):717-22.
1844. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of non-steroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):245-51.
1845. Woessner KM, Simon RA. Cardiovascular prophylaxis and aspirin "allergy". *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):263-74.

1846. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;6(6):476-81.
1847. McMullan KL. Aspirin allergy in patients with myocardial infarction: the allergist's role. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb;112(2):90-3.
1848. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):135-45.
1849. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 15;95(4):509-10.
1850. Dalmau G, Gaig P, Gázquez V, Mercé J. Rapid desensitization to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome patients with NSAID intolerance. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Feb;62(2):224-5.
1851. Fajt ML, Petrov AA. Outpatient aspirin desensitization for patients with aspirin hypersensitivity and cardiac disease. *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Mar;10(1):17-21.
1852. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 May;105(5):997-1001.
1853. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 15;101(6):786-9.
1854. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):790-6.
1855. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):801-4.

Pregunta 76: ¿Pueden los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) utilizarse como agentes profilácticos contra el tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que van a someterse a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia adecuada para apoyar el uso de AINE como únicos agentes farmacológicos para prevenir el TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,66%; en desacuerdo: 0,93%; abstención: 1,40% (consenso fuerte).

Justificación: existe el riesgo de desarrollar TEV en pacientes que se someten a cualquier cirugía mayor. Dado que el TEV puede ser una complicación potencialmente mortal, la tromboprolaxis se administra comúnmente a pacientes de alto riesgo^(1856,1857). Hay literatura muy limitada que examina el uso de AINE como profilaxis contra el TEV poscirugía ortopédica. Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Los estudios publicados informan resultados contradictorios relacionados con esta pregunta. Unos pocos estudios informaron que el uso de AINE, en pacientes que van a someterse a cirugías ortopédicas, se asocia con una disminución del riesgo de TEV postope-

ratório. Un estudio clínico prospectivo mostró que el uso de indometacina disminuyó significativamente la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática y asintomática en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR) en comparación con pacientes que no recibieron indometacina. Se postuló que el efecto está relacionado con el papel de los AINE en la inhibición de la agregación plaquetaria y en la disminución de los niveles séricos de tromboxano A₂ y, por lo tanto, su metabolito tromboxano B₂⁽¹⁸⁵⁸⁾. En otros 2 estudios, la incidencia de TEV después de la ATR fue comparada entre pacientes con artritis reumatoide (ARM) y osteoartritis. Los estudios mostraron que la incidencia de TVP fue menor en pacientes tratados por ARM. Sin embargo, cuando los pacientes tratados con AINE para la ARM fueron excluidos, la incidencia de TEV no fue diferente entre los 2 grupos. Los autores postularon que la administración de AINE en pacientes con ARM está proporcionando alguna protección contra el desarrollo de TEV^(1857,1859). Por el contrario, un estudio que inscribió a pacientes que se sometieron a una cirugía ortopédica mayor mostró que la ocurrencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales fue similar en los que tomaron AINE y en los que no. Comparó un grupo de pacientes que recibieron rivaroxabán junto con AINE, con un grupo que solo recibió rivaroxabán. El estudio también dividió los pacientes en un grupo al que se le administró cualquiera de los siguientes: heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF), fondaparinux, dabigatrán etexilato, ácido acetilsalicílico (AAS) o antagonistas de la vitamina K, junto con AINE, y lo comparó con un grupo que tomó los medicamentos enumerados, pero no tomaba AINE. Se encontró que, se administraran AINE o no, la incidencia de TEV era la misma; por lo tanto, el estudio concluyó que los AINE no tienen una influencia en la incidencia de TEV después de la cirugía ortopédica⁽¹⁸⁶⁰⁾.

Finalmente, como se muestra en diferentes estudios, un reporte de caso resaltó la interacción de los AINE, como analgésicos, con AAS, como agentes profilácticos del TEV, en pacientes que se sometieron a una cirugía ortopédica. Se sugirió que el uso concomitante de esos 2 medicamentos resultó en un aumento de las incidencias de TEV postoperatorio. Esto se presumía porque el AINE inhibe competitivamente al AAS en su sitio de acción. Por lo tanto, los autores recomendaron que los AINE deben tomarse 2 horas antes del AAS⁽¹⁸⁶¹⁾.

Dana Alameddine, Alessandro Squizzato,
Nicoletta Riva, Casio I. Ochoa Charar

Referencias

1856. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001 Jan; 119(1)(Suppl):132S-75S.
1857. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaiki A, Mochizuki T, Momohara S. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. J Orthop Sci. 2010 Jan; 15(1):57-63.
1858. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Yu PC. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of low-molecular-weight heparin and indomethacin. J Bone Joint Surg Am. 2004 Jan; 86(1):136-40.
1859. Van Heereveld HA, Laan RF, van den Hoogen FH, Malefijt MC, Novakova IR, van de Putte LB. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. Ann Rheum Dis. 2001 Oct; 60(10):974-6.
1860. Kreutz R, Haas S, Holberg G, Lassen MR, Mantovani LG, Schmidt A, Turpie AG. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions. Br J Clin Pharmacol. 2016 Apr; 81(4):724-34.
1861. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26:10760296209373.

Pregunta 77: ¿Se pueden coadministrar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con ácido acetilsalicílico (AAS), cuando este se utiliza como profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV), en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos?

Respuesta/Recomendación: los AINE ingeridos junto con AAS pueden reducir la actividad antitrombótica del AAS. Este efecto es mayor con el uso de AINE no selectivos. Por lo tanto, el AAS debe ser tomado por lo menos 2 horas antes de tomar AINE.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 89,52%; en desacuerdo: 3,81%; abstención: 6,67% (consenso fuerte).

Justificación: los AINE se utilizan a menudo para el control del dolor postoperatorio. Estos medicamentos son efectivos para reducir el dolor y el uso de opioides. Además, los AINE para la analgesia postoperatoria pueden facilitar la movilización temprana y la rehabilitación^(1862,1863). En los últimos años, ha aumentado el uso de AAS para la profilaxis del TEV después de cirugía ortopédica y el AAS se puede prescribir junto con AINE para el control del dolor postoperatorio^(1864,1865). El dolor nociceptivo y la agregación plaquetaria están mediados por las enzimas ciclooxigenasa (COX) en forma de COX-1 y COX-2. La agregación plaquetaria está mediada por COX-1, mientras que la COX-2 media la res- pue-

ta inflamatoria y el dolor cuando se produce daño tisular⁽¹⁸⁶⁶⁾. Los fármacos inhibidores de la COX pueden ser selectivos o no selectivos. Los AINE no selectivos inhiben tanto la COX-1 como COX-2. Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, indometacina y AAS están en este grupo. Sin embargo, los coxibs inhiben específicamente la COX-2 y los ejemplos de coxibs incluyen celecoxib, rofecoxib y etoricoxib. Los AINE inhiben reversiblemente las enzimas COX y tienen una vida media más larga en comparación con el AAS. Por el contrario, el AAS inhibe irreversiblemente la COX-1, pero circula solo de forma transitoria. Como consecuencia, la administración de AINE no selectivos varias horas antes del AAS inhibe el efecto antiplaquetario del AAS, que es mediado casi en su totalidad por la inhibición de COX-1⁽¹⁸⁶⁷⁻¹⁸⁷¹⁾.

Hay muchos estudios en la literatura que demuestran la interacción farmacodinámica cuando se administran AAS y AINE juntos, aunque el alcance de esta interacción puede diferir entre los agentes^(1865,1867,1872-1883). Un total de 20 estudios que evalúan la relación entre AAS y otros AINE desde 2001 fueron revisados^(1862,1865,1872-1879,1882-1891). Sin embargo, casi todos estos estudios evaluaron la relación entre AAS y otros AINE *in vitro* en lugar de en el entorno clínico. Además, la mayoría de estos estudios se realizaron en voluntarios sanos. Según nuestro conocimiento, no hay estudios clínicos con un alto nivel de evidencia que se hayan llevado a cabo para investigar el efecto del uso concomitante de AAS y otros AINE en el TEV. Como las interacciones de la droga y las condiciones clínicas de los pacientes (edad, peso, género, comorbilidad, etc.) son multifactoriales, puede ser difícil realizar tales estudios. Muchos estudios han afirmado que el ibuprofeno interactúa con el AAS e interfiere con sus efectos antiplaquetarios^(1865,1874-1883,1886). Sin embargo, Cryer *et al.* no encontraron ninguna interacción entre AAS e ibuprofeno en su estudio⁽¹⁸⁸⁶⁾. Aunque hay información contradictoria sobre el naproxeno en la literatura, se ha citado como una alternativa al ibuprofeno en pacientes con riesgo cardiovascular⁽¹⁸⁹²⁾. Además, varios estudios han descubierto que el naproxeno no interactúa con el AAS^(1876,1881,1893), el AAS⁽¹⁸⁸³⁾ a dosis baja o el AAS ≥ 300 mg^(1877,1880), y otros no informaron interacción cuando estos 2 medicamentos se usaron simultáneamente^(1873,1882). En otros estudios, no se encontró interacción para diclofenaco^(1880,1889), celecoxib^(1875,1877,1883) y meloxicam^(1865,1874). Catella-Lawson *et al.* demostraron por primera vez la interacción entre AAS y AINE *in vivo*⁽¹⁸⁷²⁾. En el estudio informaron que el ibuprofeno inhibió el efecto inhibidor de las plaquetas del AAS clínicamente, pero diclofenaco

o rofecoxib no demostraron este efecto. En algunos estudios posteriores *in vivo* e *in vitro*, se encontró que el naproxeno y la indometacina también eran agentes bloqueadores del AAS, pero celecoxib y sulindaco no interactuaban con AAS⁽¹⁸⁷⁷⁾. MacDonald y Wei evaluaron el uso de ibuprofeno, diclofenaco y otros AINE en pacientes con dosis bajas (< 325 mg) de AAS en un estudio con 7.107 pacientes, observándose que el riesgo de mortalidad en usuarios de AAS e ibuprofeno fue más alto de manera clínica y estadísticamente significativa que el de los pacientes que usan AAS solo. No se observó tal aumento en el riesgo en aquellos que usaban diclofenaco, rofecoxib o paracetamol junto con AAS⁽¹⁸⁹⁴⁾, aunque el rofecoxib fue posteriormente retirado del mercado. Varios estudios han investigado la interacción entre naproxeno y AAS en la literatura. Capone *et al.* investigaron la interacción entre los 2 fármacos *in vitro* y *ex vivo* en 9 sujetos sanos que tomaron 100 mg de AAS y 500 mg de naproxeno 2 veces al día, y encontró que una sola dosis de naproxeno tomada menos de 2 horas antes que el AAS interfiere con el efecto antiplaquetario de este último⁽¹⁸⁷³⁾. De manera similar, el efecto de ibuprofeno, naproxeno, meloxicam y etoricoxib tomados 2 horas antes de la administración de AAS fue evaluado en un ensayo en serie *ex vivo* controlado con placebo separado en un estudio cruzado de Meek *et al.*, en 30 sujetos sanos⁽¹⁸⁶⁵⁾, afirmando que, aunque el ibuprofeno y el naproxeno inhibieron el efecto antiplaquetario del AAS, meloxicam y etoricoxib no mostraron este efecto. Por otro lado, Gurbel *et al.* señalaron en su ensayo controlado aleatorizado (ECA) que no hubo interacción dentro de los primeros 10 días. Este estudio se inició con 117 sujetos sanos y la interacción farmacodinámica entre AAS 81 mg y naproxeno 220 mg se investigó con los datos de 80 sujetos. Después de 10 días de tratamiento, diversos grados de interacción farmacodinámica fueron reportados⁽¹⁸⁹¹⁾.

Hay inconsistencia en cuanto a la interacción entre celecoxib y AAS en la literatura. Li *et al.* evaluaron las interacciones de ibuprofeno, naproxeno y celecoxib con AAS 325 mg en un estudio de 61 sujetos sanos. En ese estudio, hubo una fuerte interacción entre el ibuprofeno y el AAS, y entre naproxeno y AAS, pero no existe tal interacción entre celecoxib y AAS⁽¹⁸⁸³⁾. Renda *et al.*, de manera similar, evaluaron la interacción entre celecoxib y AAS en pacientes con artrosis y cardiopatía isquémica estable. Encontraron que, a diferencia del ibuprofeno, el celecoxib no interfiere con la inhibición de la COX-1 plaquetaria por AAS⁽¹⁸⁷⁵⁾. Otros estudios informaron resultados contrastantes^(1889,1890). Ruzov *et al.* encontraron que, cuando

el AAS era sumado al tratamiento de quienes recibieron 200 mg de celecoxib diarios, los efectos del AAS se redujeron en un 15% en el primer día y esta interacción no cambió con el momento de ingesta de los fármacos. No se observó interacción en el uso concomitante crónico de estos fármacos y los autores concluyeron que la combinación de los 2 fármacos no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares⁽¹⁸⁹⁰⁾. Se ha demostrado que el momento de la administración del fármaco afecta el grado de interacción⁽¹⁸⁶⁷⁾. En el estudio de Catella-Lawson *et al.*, 400 mg de ibuprofeno administrados 2 horas antes de 81 mg de AAS negaron el efecto del AAS, pero esta interacción no se observó cuando el AAS se tomó 2 horas antes del ibuprofeno⁽¹⁸⁷²⁾. Se observó un efecto similar con el uso de naproxeno. En el estudio de Anzelotti *et al.*, la dosificación secuencial de 220 mg de naproxeno y dosis bajas de AAS 2 veces al día interfirió con la inhibición irreversible de la COX-1 plaquetaria por AAS, aunque la interacción fue mínima cuando se administraba naproxeno 2 horas después de la dosis baja de AAS⁽¹⁸⁸²⁾. Capone *et al.* concluyeron que el AAS debe administrarse antes que el naproxeno para minimizar las interacciones⁽¹⁸⁷³⁾. Gurbel *et al.* evaluaron la coadministración de 81 mg de AAS y 220 mg de naproxeno, y reportaron que, cuando el naproxeno se usó durante más de un cierto periodo de tiempo, podría interactuar con AAS y esta interacción podría reducirse tomando el AAS al menos 30 minutos antes del naproxeno⁽¹⁸⁹¹⁾. Aunque se observaron más infartos agudos de miocardio en pacientes que usan AAS y AINE al mismo tiempo en estudios clínicos, otros estudios encontraron que no había suficiente evidencia para probar esta relación^(1894,1895). En un estudio clínico realizado por Krauss *et al.*, los pacientes recibieron rutinariamente meloxicam o celecoxib además de 81 mg de AAS 2 veces al día para la profilaxis del TEV en un centro de reemplazo articular de alto volumen. Un total de 2 casos de TEV fueron observados dentro de 1 mes, después de lo cual se administró AAS 2 horas antes que el AINE. Tras este cambio de protocolo, solo se observaron 2 casos de TEV en 1 año. No obstante, fue difícil atribuir esta reducción al cambio en el momento de la administración del fármaco⁽¹⁸⁹⁶⁾.

A la luz de la literatura disponible, es probable que los AINE y el AAS demuestren interacciones farmacodinámicas cuando se toman en conjunto. Esta interacción difiere entre los diferentes AINE y depende en gran medida de muchos factores, como el tiempo de administración, la dosis de AAS o AINE, y sus propiedades farmacocinéticas^(1873,1882,1896). Sin embargo, la importancia clínica de esta interacción farmacodinámica no se ha establecido en grandes

ECA. Tomar el AAS 2 horas antes del AINE puede minimizar la interacción entre los 2 medicamentos. No obstante, se necesitan más estudios clínicos para confirmar esta recomendación.

Mehmet A. Cacan, Ibrahim Azboy

Referencias

1862. Lee SK, Lee JW, Choy WS. Is multimodal analgesia as effective as postoperative patient-controlled analgesia following upper extremity surgery? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Dec;99(8):895-901.
1863. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J.* 2019 Feb;15(1):57-65.
1864. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.* 1990 Oct 5;265(28):16737-40.
1865. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KLL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):365-71.
1866. Beerthuis RK, Nugteren DH, Vonkeman H, Van Dorp. The biosynthesis of prostaglandins. *Biochim Biophys Acta.* 1964 Jul 15;90:204-7.
1867. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Jan;47(1):16-30.
1868. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet.* 1999 Jan 23;353(9149):307-14.
1869. Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000 Oct;40(10):1109-20.
1870. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):294-312.
1871. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
1872. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
1873. Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1295-301.
1874. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, Feifel U, Hanft G, Walenstein G, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;44(7):777-84.
1875. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciuilli MG, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Sep;80(3):264-74.
1876. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2008 Jan;48(1):117-22.
1877. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijter N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1;101(7):1060-3.
1878. Hong Y, Gengo FM, Rainka MM, Bates VE, Mager DE. Population pharmacodynamic modelling of aspirin- and ibuprofen-induced inhibition of platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(2):129-37.
1879. Galliardi-Grigioni KS, Reinhart WH. A randomized, controlled study on the influence of acetaminophen, diclofenac, or naproxen on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation. *Eur J Pharmacol.* 2009 May 1;609(1-3):96-9.
1880. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HWWA, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 2009 Jul;157(6):931-4.
1881. Angiolillo DJ, Hwang C, Datto C, Desai B, Sostek M. Impact of a fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium on serum thromboxane B2 inhibition by low-dose aspirin over 5 days in healthy adults: a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Clin Ther.* 2011 Dec;33(12):1883-93.
1882. Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, Tacconelli S, Bruno A, Tontodonati P, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):850-9.
1883. Li X, Fries S, Li R, Lawson JA, Probert KJ, Diamond SL, et al. Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Nov 25;111(47):16830-5.
1884. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):1027-30.
1885. Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1468-71.
1886. Cryer B, Berlin RG, Cooper SA, Hsu C, Wason S. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther.* 2005 Feb;27(2):185-91.
1887. Schiff M, Hochberg MC, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin.* 2009 Oct;25(10):2471-7.
1888. Lomakin NV, Gruzdev AK. [Cyclooxygenase inhibitors and antiplatelet effect of acetylsalicylic acid. selective approach to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiological practice]. *Kardiologiya.* 2011;51(7):47-52. Russian.
1889. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug-drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013 Dec 5;721(1-3):215-24.
1890. Ruzov M, Rimon G, Pikoovsky O, Stepensky D. Celecoxib interferes to a limited extent with aspirin-mediated inhibition of platelets aggregation. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Feb;81(2):316-26.
1891. Gurbel PA, Bliden KP, Zhu J, Troullos E, Centofanti R, Jarvis S, et al. Thromboxane inhibition during concurrent therapy with low-dose aspirin and over-the-counter naproxen sodium. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Jan;45(1):18-26.
1892. Scheinman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1580-1.
1893. Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1497-504.
1894. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003 Feb 15;361(9357):573-4.

1895. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2003 Sep 9;108(10):1191-5.
1896. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620920373.

Pregunta 78: ¿Existen diferencias entre varios inhibidores del factor Xa en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) con respecto a la eficacia y el perfil de seguridad?

Respuesta/Recomendación: no hay datos suficientes para demostrar la superioridad de un inhibidor del factor Xa sobre otro como profilaxis del TEV.

Fuente de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,52%; en desacuerdo: 4,21%; abstención: 3,27% (consenso fuerte).

Justificación: con la llegada de los inhibidores del factor Xa, también conocidos como anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), se han realizado múltiples investigaciones que comparan los ACOD con agentes quimioprolifáticos del TEV más tradicionales en cirugía ortopédica⁽¹⁸⁹⁷⁻¹⁹⁰¹⁾. Sin embargo, si bien existe una amplia investigación sobre ACOD para la profilaxis del TEV, existe controversia con respecto a la superioridad de un ACOD específico sobre otros miembros de esta clase de fármacos.

No hay ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparen directamente varios ACOD, aunque varias comparaciones indirectas están actualmente disponibles^(1900,1902,1903). Un metaanálisis que evalúa ACOD y dabigatrán para la profilaxis del TEV en 20 ensayos ortopédicos encontraron que rivaroxabán 20 mg/día y apixabán 5 mg/día eran comparables en términos de eficacia clínica, pero estos 2 regímenes son más efectivos que dabigatrán 110 o 150 mg/2 veces al día⁽¹⁹⁰²⁾. Un segundo metaanálisis realizado por Cohen *et al.*⁽¹⁹⁰⁰⁾, consistente en 40 ECA, encontró una eficacia similar entre 10 mg/día de rivaroxabán y 2,5 mg/2 veces al día de apixabán en la prevención del TEV y la mortalidad por todas las causas después de artroplastia total de cadera (ATC) –odds ratio (OR): 0,686; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,375-1,253– y artroplastia total de rodilla (ATR) (OR: 0,827; IC 95%: 0,573-1,192). Del mismo modo, no hubo mayor diferencia en las tasas de TEV para ambas, ATR (OR: 0,757; IC 95%: 0,272-2,105) y ATC (OR: 0,301; IC 95%: 0,081-1,135), después de excluir el ensayo RECORD 2. Hur *et al.*⁽¹⁹⁰³⁾ realizaron un meta-

nálisis de 19 estudios de pacientes con ATC y ATR, y no encontraron diferencia en las tasas de TEV entre las cohortes que recibieron 10 mg/día de rivaroxabán y 2,5 mg/día de apixabán 2 veces al día (OR: 0,75; IC 95%: 0,52-1,07). Además, no hubo diferencia significativa al comparar edoxabán 30 mg/día, apixabán 2,5 mg/2 veces al día (OR: 0,75; IC 95%: 0,36-1,55) y rivaroxabán 10 mg/día (OR: 1,08; IC 95%: 0,53-2,21).

Múltiples estudios han utilizado la enoxaparina como base de referencia para comparar la eficacia de los ACOD. Yoshida *et al.*⁽¹⁹⁰⁴⁾ realizaron un metaanálisis de 15 estudios que comparó múltiples ACOD con enoxaparina en cirugía ortopédica mayor. Encontraron que rivaroxabán –riesgo relativo (RR): 0,50; IC 95%: 0,34-0,73– fue superior a la enoxaparina en dosis mixta para cualquier trombo-sis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) no fatal y mortalidad por todas las causas, mientras que no se observaron diferencias con apixabán (RR: 0,63; IC 95%: 0,65-1,01). Un metaanálisis similar de 10 ECA en pacientes con ATC y ATR por Nieto *et al.* encontró idénticos resultados⁽¹⁹⁰⁵⁾. Un metaanálisis de 42 ECA clasificó al rivaroxabán como el más eficaz para prevenir la TVP (RR: 0,06; IC 95%: 0,01-0,29), mientras que el apixabán se clasificó como el más bajo (RR: 0,16; IC 95%: 0,03-0,76) en comparación con ningún agente de quimioprolifaxis o profilaxis mecánica⁽¹⁹⁰⁶⁾. El mismo grupo informó resultados similares en un metaanálisis en red de 25 ECA⁽¹⁹⁰⁷⁾. Por el contrario, un metaanálisis de 9 ECA en pacientes con ATR y ATC de edad avanzada encontró que el TEV o la muerte relacionada con el TEV (0,10; IC 95%: 0,01-0,81) se redujo con apixabán en comparación con enoxaparina, aunque las tasas fueron similares para rivaroxabán en comparación con enoxaparina (OR: 0,75; IC 95%: 0,35-1,59)⁽¹⁹⁰⁸⁾.

Cohen *et al.*⁽¹⁹⁰⁰⁾ no encontraron diferencia en sangrado mayor al comparar rivaroxabán 10 mg/día y apixabán 2,5 mg/2 veces al día para ATR (OR: 1,859; IC 95%: 0,473-7,304) y ATC (OR: 2,475; IC 95%: 0,444-13,81) después de excluir el ensayo RECORD 2. Se observaron hallazgos similares para cualquier sangrado y sangrado no mayor clínicamente relevante. Por el contrario, Hur *et al.*⁽¹⁹⁰³⁾ encontraron un mayor riesgo de hemorragia no mayor clínicamente relevante al comparar 10 mg/día de rivaroxabán y 2,5 mg/2 veces al día de apixabán (OR: 1,53; IC 95%: 1,16-2,01). Sin embargo, no hubo diferencia entre edoxabán 30 mg/día y apixabán 2,5 mg/2 veces al día (OR: 1,54; IC 95%: 0,86-2,77) y rivaroxabán 10 mg/día (OR: 0,99; IC 95%: 0,55-1,80). Nieto *et al.*⁽¹⁹⁰⁵⁾ encontraron que había un mayor riesgo de hemorragia mayor con rivaroxabán en comparación con enoxaparina (RR: 1,88; IC 95%: 0,92-3,82), mientras que apixabán (RR: 0,76; IC 95%: 0,43-1,33) tendió a menos eventos en comparación

con la enoxaparina. Pathak *et al.*⁽¹⁹⁰⁸⁾ encontraron que apixabán (OR: 0,71; IC 95%: 0,47-1,08) y rivaroxabán (OR: 0,78; IC 95%: 0,48-1,27) tenían un riesgo similar de complicaciones mayores o sangrado clínicamente relevante en comparación con la enoxaparina. Lewis *et al.*⁽¹⁹⁰⁶⁾ informaron un riesgo similar de hemorragia mayor para apixabán (RR: 3,16; IC 95%: 0,47-21,15) y rivaroxabán (RR: 2,74; IC 95%: 0,42-16,16). El mismo grupo pasó a informar resultados similares en un grupo más pequeño en un metaanálisis en red⁽¹⁹⁰⁷⁾.

Charles Marc Samama, Jared Warren

Referencias

1897. Torrejón Torres R, Saunders R, Ho KM. A comparative cost-effectiveness analysis of mechanical and pharmacological VTE prophylaxis after lower limb arthroplasty in Australia. *J Orthop Surg Res.* 2019 Apr 2;14(1):93.
1898. Rostagno C. New Oral Anticoagulants in Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Major Orthopedic Surgery. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2016;15(3):204-9.
1899. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
1900. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 Nov;18(6):611-27.
1901. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014 Dec;29(12):2439-46.
1902. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Testing the therapeutic equivalence of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis in orthopedic surgery and for prevention of stroke in atrial fibrillation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar;53(3):211-9.
1903. Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2017 Dec;88(6):634-41.
1904. Yoshida R de A, Yoshida WB, Maffei FH, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg.* 2013 Apr;27(3):355-69.
1905. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2012 Aug;130(2):183-91.
1906. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin X, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies for People Undergoing Elective Total Hip Replacement: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health.* 2019 Aug;22(8):953-69.
1907. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin XL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Oct;6(10):e530-9.
1908. Pathak R, Giri S, Karmacharya P, Aryal MR, Poudel DR, Ghimire S, et al. Meta-analysis on efficacy and safety of new oral anticoag-

ulants for venous thromboembolism prophylaxis in elderly elective postarthroplasty patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Dec;26(8):934-9.

Pregunta 79: ¿Hay algún análisis de sangre que se pueda usar para controlar la actividad/eficacia de los inhibidores del factor Xa utilizados como profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: se puede utilizar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP) para monitorizar la actividad de la heparina no fraccionada (HNF) y los antagonistas de la vitamina K, respectivamente. Ni el TTPa ni el índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-) se pueden usar de manera confiable para monitorizar la actividad de los inhibidores del factor Xa. La aplicación de ensayos cromogénicos anti-Xa es fiable para evaluar la actividad de los inhibidores del factor Xa en suero o plasma. No hay rangos terapéuticos de anti-Xa, ya sea para la prevención o para la terapia.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,84%; en desacuerdo: 1,42%; abstención: 4,74% (consenso fuerte).

Justificación: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y fondaparinux son inhibidores directos del factor Xa y se recomiendan en pacientes después de una artroplastia total de cadera (ATC) o artroplastia total de rodilla (ATR) para la prevención del TEV^(1909,1910). Según el International Council for Standardization in Hematology (ICSH), se establece el rango de concentración máxima en sangre de cada fármaco para conseguir un efecto terapéutico en el caso de la profilaxis del TEV⁽¹⁹¹¹⁾. Sin embargo, es necesario tener en cuenta las peculiaridades de la dosificación en el caso de profilaxis del TEV después de ATC o ATR⁽¹⁹¹¹⁾. Normalmente no se requiere un seguimiento de la eficacia de los inhibidores del factor Xa después de su administración. Sin embargo, las situaciones que requieran una evaluación de los niveles sanguíneos de estos medicamentos pueden surgir. En particular, rivaroxabán y apixabán pueden causar sangrado clínicamente significativo cuando se administran después de la ATC o la ATR^(1912,1913). La búsqueda de la prueba óptima para monitorizar el efecto de los inhibidores del factor Xa continúa. Existe una valoración cualitativa y cuantitativa de los inhibidores del factor de Xa en la sangre. Sin embargo, una evaluación cualitativa (TP, TTPa, tromboelastografía y tromboelastografía rotacional) no es fiable para moni-

torizar rivaroxabán, apixabán y edoxabán debido a la complejidad de la estandarización relacionada con el gran número de variantes de reactivos utilizados y la variabilidad de los resultados entre pacientes⁽¹⁹¹¹⁾. Esto también lo demuestran los estudios que involucran pacientes después de intervenciones ortopédicas^(1914,1915).

Varios estudios han identificado una relación entre la concentración de inhibidores del factor Xa en sangre y mediciones de la coagulación. Las concentraciones de rivaroxabán^(1916,1917) y apixabán⁽¹⁹¹⁶⁾ en la sangre de pacientes después de la ATC o la ATR dependen directamente de los resultados de la prueba de generación de trombina. Al mismo tiempo, según una investigación de Samama *et al.*, los resultados de las pruebas de generación de trombina pueden variar mucho en cada paciente (n = 106) tras ATC o ATR y la administración de rivaroxabán⁽¹⁹¹⁸⁾. Mani *et al.* encontraron que, en 47 pacientes después de una cirugía mayor ortopédica, 12 horas después de la administración de rivaroxabán, los valores de TP y TTPa no difirieron de los anteriores a la administración del fármaco y tampoco revelaron el efecto de rivaroxabán sobre el tiempo de trombina⁽¹⁹¹⁹⁾. Mueck *et al.* encontraron una relación entre la concentración sanguínea de rivaroxabán y el TP (en segundos) en 1.181 pacientes después de una ATC durante el tratamiento⁽¹⁹²⁰⁾. Rivaroxabán y apixabán tienen efectos diferentes sobre las mediciones de la coagulación de los pacientes después de ATC y ATR. Freyburger *et al.* encontraron que rivaroxabán resultó en un mayor aumento de los niveles de antitrombina, TTPa, TP y dímero D en comparación con apixabán⁽¹⁹¹⁴⁾. Además, rivaroxabán redujo más pronunciadamente la concentración de trombina (prueba de generación de trombina) que apixabán^(1914,1916). Fujii *et al.* mostraron la dependencia de la concentración sanguínea de edoxabán en 264 pacientes después de ATC en TP, INR y TTPa⁽¹⁹²¹⁾. Hasegawa *et al.* también encontraron el efecto de edoxabán en el aumento del tiempo pico de forma de onda TTPa en 99 pacientes después de cirugía ortopédica⁽¹⁹²²⁾. Kodato *et al.* encontraron que en el caso del desarrollo de tromboembolia venosa profunda (TEV) en pacientes con administración de edoxabán después de ATR (n = 286), el INR es más bajo en el tercer día postoperatorio que en pacientes sin TVP⁽¹⁹²³⁾. La cuantificación de la actividad de rivaroxabán, apixabán y edoxabán se prefiere en el suero o el plasma^(1924,1925). Este incluye cromatografía líquida-espectrometría de masas, basada en coágulos calibrada con fármacos y ensayos cromogénicos anti-Xa⁽¹⁹¹¹⁾. La espectrometría de masas es el estándar para la determinación de la concentración (ng/mL) de inhibidores del factor Xa

en la sangre, mientras que los ensayos cromogénicos anti-Xa son clínicamente más accesibles, aunque requieren calibración para un determinado fármaco⁽¹⁹¹¹⁾. En el caso de niveles bajos del fármaco (< 30 ng/mL), la sensibilidad de los ensayos cromogénicos anti-Xa específicamente calibrados se reduce^(1911,1914). Al mismo tiempo, la concentración *ex vivo* de rivaroxabán se determina con mayor precisión en comparación con apixabán⁽¹⁹²⁶⁾. Además, el resultado exagerado del ensayo cromogénico anti-Xa puede verse influenciado por un peso corporal inferior a 50 kg e insuficiencia renal, como muestran Delavenne *et al.* en 809 pacientes con profilaxis del TEV con fondaparinux después de cirugías ortopédicas mayores⁽¹⁹²⁷⁾. El uso de diferentes tipos de ensayos anti-Xa puede dar resultados diferentes. Ikejiri *et al.* midieron las actividades anti-Xa usando 3 diferentes ensayos cromogénicos anti-Xa en 200 pacientes que se sometieron a ATC o ATR y fueron tratados con edoxabán durante la profilaxis de la TVP. La actividad anti-Xa fue significativamente mayor en los pacientes sin TVP que en aquellos con TVP en el día 4. No hubo diferencias significativas en la actividad anti-Xa entre pacientes con y sin sangrado masivo en los días 1, 4, 8 y 15⁽¹⁹²⁸⁾. Ikejiri *et al.* también encontraron diferencias en la actividad anti-Xa al comparar 3 ensayos anti-Xa en 99 pacientes después de ATC o ATR después de tomar fondaparinux, pero hubo un aumento similar en la actividad anti-Xa durante 15 días⁽¹⁹²⁹⁾. No se encontraron diferencias en la actividad anti-Xa en pacientes con y sin TVP⁽¹⁹²⁹⁾. Se trataron 98 pacientes ortopédicos, incluidas ATC o ATR, con fondaparinux para la profilaxis de la TVP. La actividad anti-Xa usando el ensayo cromogénico anti-Xa aumentó gradualmente del día 1 al 8 y no mostró diferencias significativas entre pacientes con y sin TVP⁽¹⁹³⁰⁾. Yukizawa *et al.* tampoco mostraron diferencias en la actividad anti-Xa (después de 1, 3, 7 y 14 días) en 85 pacientes con y sin TVP que tomaron fondaparinux después de ATC⁽¹⁹³¹⁾. Reinecke *et al.* no encontraron relación entre niveles de rivaroxabán en sangre y la aparición de TEV en un modelo para predecir TEV en pacientes después de ATC o ATR basado en datos de 12.729 pacientes de los estudios de fase 3 RECORD 1-4⁽¹⁹³²⁾.

Los diferentes inhibidores del factor Xa tienen diferentes efectos sobre las mediciones de la coagulación y diferentes tipos de ensayos anti-Xa. Como resultado, en casos seleccionados en los que la evaluación de su actividad se considera útil, es necesario seleccionar un análisis de sangre específico para el inhibidor de Xa que el paciente está tomando. La investigación adicional puede ayudar a estandarizar la metodología para evaluar la eficacia de los in-

hibidores del factor Xa en pacientes que requieren profilaxis del TEV.

Stanislav Bondarenko, Masahiro Hasegawa, Valentyna Maltseva, Olexandr Vysotskyi, Yale A. Fillingham

Referencias

1909. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1910. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. Biomedicine. 2021 Mar 6;9(3):262.
1911. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2018 Mar;118(3):437-50.
1912. Hochcock AJ, As-Sultany M, Finley R, Donnachie NJ. A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile. J Arthroplasty. 2020 Nov;35(11):3093-8.
1913. Van der Veen L, Segers M, van Raay JJ, Gertsma-Bleeker CL, Brouwer RW, Veeger NJ, van Hulst M. Bleeding complications of thromboprophylaxis with dabigatran, nadroparin or rivaroxaban for 6 weeks after total knee arthroplasty surgery: a randomised pilot study. BMJ Open. 2021 Jan 18;11(1):e040336.
1914. Freyburger G, Macouillard G, Khennoufa K, Labrousche S, Molimard M, Sztark F. Rivaroxaban and apixaban in orthopaedics: is there a difference in their plasma concentrations and anticoagulant effects? Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Dec;26(8):925-33.
1915. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. Thromb Res. 2011 May;127(5):457-65.
1916. Helin TA, Virtanen L, Manninen M, Leskinen J, Leppilahti J, Jouts-Korhonen L, Lassila R. Effects of thromboprophylactic doses of apixaban and rivaroxaban on coagulation and thrombin generation in association with total hip replacement. J Thromb Thrombolysis. 2017 May;43(4):562-9.
1917. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, et al. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. Br J Haematol. 2010 Dec;151(5):469-76.
1918. Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, Debut JM. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. J Thromb Thrombolysis. 2013 Feb;35(2):140-6.
1919. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. Thromb Haemost. 2011 Jul;106(1):156-64.
1920. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost. 2008 Sep;100(3):453-61.
1921. Fujii T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. J Arthroplasty. 2014 Dec;29(12):2439-46.
1922. Hasegawa M, Wada H, Tone S, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Ikejiri M, et al. Monitoring of hemostatic abnormalities in major orthopedic surgery patients treated with edoxaban by APTT waveform. Int J Lab Hematol. 2018 Feb;40(1):49-55.
1923. Kodato K, Ishida K, Shibamura N, Toda A, Takayama K, Oka S, et al. Prothrombin time-international normalized ratio is a useful marker for edoxaban efficacy in preventing venous thromboembolism after total knee arthroplasty. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018 Jan;28(1):103-8.
1924. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. Thromb Haemost. 2016 Jan;115(2):368-81.
1925. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest. 2017 Jan;151(1):127-38.
1926. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, et al. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. J Am Heart Assoc. 2018 Oct 2;7(19):e009807.
1927. Delavenne X, Zufferey P, Baylot D, Nguyen P, Borg JY, Fontenay M, et al. GETHCAM Study Group: POP-A-RIX Investigators. Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. Thromb Haemost. 2010 Aug;104(2):252-60.
1928. Ikejiri M, Wada H, Tone S, Wakabayashi H, Hasegawa M, Matsumoto T, et al. Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. Thromb J. 2017 Oct 12;15:27.
1929. Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, et al. Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. Int J Hematol. 2016 May;103(5):554-9.
1930. Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Ando H, Oshima S, et al. Monitoring for anti-Xa activity for prophylactic administration of Fondaparinux in patients with artificial joint replacement. Int J Hematol. 2011 Oct;94(4):355-60.
1931. Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, et al. Plasma accumulation of fondaparinux 2.5 mg in patients after total hip arthroplasty. J Thromb Thrombolysis. 2012 Nov;34(4):526-32.
1932. Reinecke I, Solms A, Willmann S, Spiro TE, Peters G, Weitz JI, et al. Associations between model-predicted rivaroxaban exposure and patient characteristics and efficacy and safety outcomes in the prevention of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):12-9.

Pregunta 80: ¿La warfarina provoca un estado de hipercoagulabilidad durante su administración inicial?

Respuesta/Recomendación: la literatura disponible sugiere que la administración de warfarina conduce a un estado de hipercoagulabilidad temporal.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 90,95%; en desacuerdo: 1,43%; abstención: 7,62% (consenso fuerte).

Justificación: la warfarina es un medicamento anticoagulante oral comúnmente utilizado para tratar y prevenir el tromboembolismo venoso (TEV)^(1933,1934). La warfarina está más comúnmente indicada para problemas relacionados con el corazón,

como la disminución de la embolización en pacientes con fibrilación auricular o reemplazo de válvula cardíaca, y la prevención del accidente cerebrovascular y la embolización sistémica después de un infarto de miocardio⁽¹⁹³⁴⁻¹⁹³⁶⁾. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la warfarina para la profilaxis y el tratamiento del TEV después de procedimientos quirúrgicos que incluyen cirugía ortopédica⁽¹⁹³⁷⁾. La warfarina inhibe competitivamente el complejo 1 vitamina K epóxido reductasa, que activa la vitamina K disponible en el cuerpo. Al agotar las reservas funcionales de vitamina K, la warfarina reduce la síntesis de factores dependientes de vitamina K, II, VII, IX y X, así como factores reguladores de la coagulación como la proteína C y la proteína S (que también requieren vitamina K)⁽¹⁹³⁸⁾. Sin embargo, factores específicos del paciente como el metabolismo de los fármacos, diferencias en la disponibilidad de vitamina K, cantidad de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, enfermedades concurrentes, interacciones farmacológicas y la farmacocinética de la warfarina hacen que la administración segura y eficaz de la warfarina sea difícil^(1933,1938,1939).

Una preocupación potencial al iniciar la terapia con warfarina es la hipercoagulabilidad sistémica, por lo que, en la mayoría de las circunstancias, particularmente en casos cardíacos, la warfarina se administra junto con otro agente anticoagulante como heparina hasta que se alcance un índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-) dentro del rango terapéutico⁽¹⁹⁴⁰⁻¹⁹⁴²⁾. La warfarina no solo afecta la activación de los factores de la coagulación II, II, IX y IX, sino también a la proteína C y la proteína S (que actúan para regular la cascada de la coagulación). El potencial de hipercoagulabilidad surge, por lo tanto, debido a las diferencias en la vida media de cada una de estas proteínas^(1933,1943). La proteína C inactiva selectivamente los factores Va y VIIIa y, por lo tanto, si se inhibe la proteína C, hay un periodo temporal en el que el paciente puede entrar en un estado de hipercoagulabilidad⁽¹⁹⁴⁴⁾. La tasa a la que disminuyen estos factores dependientes de la vitamina K se rige principalmente por sus vidas medias⁽¹⁹⁴⁵⁻¹⁹⁴⁷⁾. Como ambos, el factor VII (4-6 horas) y la proteína C (9 horas), suelen tener las vidas medias más cortas, estos son los factores más rápidamente afectados. Por el contrario, los factores II (42-72 horas), IX (18-30 horas), X (27-48 horas) y la proteína S (60 horas) tardan más tiempo en inhibirse⁽¹⁹³³⁾. Sin embargo, la velocidad a la que cada uno de estos factores se ven afectados también depende de la dosis inicial de warfarina. Cuando se administra como dosis de carga alta (30-40 mg) seguida de dosis más bajas, la actividad del factor coagulante VII disminuye más rápidamente que cuando la dosis inicial es de 10 mg o menos^(1933,1947). Si bien depende de su mecanismo de

acción y de las vidas medias de las proteínas y factores reguladores de la coagulación dependientes de la vitamina K, existe claramente el potencial de hipercoagulabilidad después de la administración inicial de warfarina, aunque el impacto clínico de esto sigue siendo incierto. Binyamin *et al.* presentaron un caso clínico de un paciente diagnosticado de fibrilación atrial que inició tratamiento con warfarina sin heparina de bajo peso molecular (HBPM), que fue subsecuentemente diagnosticado con una trombosis venosa profunda (TVP) 3 días después de la administración inicial. Los autores teorizaron que fue esta dosis de warfarina sin oposición la que aumentó el riesgo de TVP⁽¹⁹⁴⁸⁾. Azoulay *et al.* realizaron un estudio de casos y controles de 70.766 pacientes diagnosticados de fibrilación auricular, de los cuales 5.519 pacientes sufrieron un ictus durante el seguimiento. Señalaron que la warfarina se asoció con un aumento del 71% del riesgo de accidente cerebrovascular en los primeros 30 días de uso, proponiendo así que el uso sin oposición de warfarina puede conducir a un estado de hipercoagulabilidad transitorio que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular⁽¹⁹⁴⁹⁾. Si bien se ha demostrado que la warfarina es eficaz para la profilaxis del TEV después de procedimientos ortopédicos, también se sabe que es difícil de administrar efectivamente. Nam *et al.* analizaron 184 pacientes que recibieron warfarina durante 4 semanas después de la operación después de una artroplastia primaria de cadera y de rodilla, y observaron que los pacientes estaban en su rango de INR terapéutico solo el 54,4% del tiempo durante su curso postoperatorio⁽¹⁹⁵⁰⁾. Cipriano *et al.* compararon el inicio preoperatorio *versus* postoperatorio del tratamiento con warfarina para profilaxis del TEV después de la artroplastia de cadera y rodilla, y no encontraron diferencia en los cambios perioperatorios de la hemoglobina o el riesgo de TEV, aunque los pacientes que comenzaron con warfarina preoperatoriamente alcanzaron su rango terapéutico más rápidamente⁽¹⁹⁵¹⁾.

En conclusión, mientras que la hipercoagulabilidad transitoria es plausible y probable después de la administración inicial de warfarina, el impacto clínico de esto sigue siendo incierto, dado el número limitado de estudios que abordan específicamente este tema.

Denis Nam, Robert L. Barrack

Referencias

1933. Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995 Jul;6(5):361-73.
1934. Dollner B, Jaller JA, López AJ, Lev-Tov H. Treatments to prevent primary venous ulceration after deep venous thrombo-

- sis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Mar;7(2):260-71.e1.
1935. Sharp CR, deLaforcade AM, Koenigshof AM, Lynch AM, Thomson JM. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019 Jan;29(1):75-87.
1936. Badjatiya A, Rao SV. Advances in Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for NSTE-ACS. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jan 12;21(1):3.
1937. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.
1938. Singh PS, Preuss CV, Patel N. Warfarin. *StatPearls*; 2021.
1939. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1998 Nov;114(5)(Suppl):445S-69S.
1940. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001 Jul;14(3):305-6.
1941. Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Bathini T, Torres-Ortiz A, O'Corragain OA, Watthanasantorn K, et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019 Apr;51(4):489-95.
1942. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician*. 1999 Feb 1;59(3):635-46.
1943. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations*. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Apr;30(4):300-13.
1944. Esmon CT, Viganò-D'Angelo S, D'Angelo A, Comp PC. Anticoagulation proteins C and S. *Adv Exp Med Biol*. 1987;214:47-54.
1945. Loeliger EA, Hensen A, Mattern MJ, Hemker HC. Behaviour of factors II, VII, IX and X in bleeding complications during long-term treatment with coumarin. *Thromb Diath Haemorrh*. 1964 Jan 1;10:278-81.
1946. Dike GW, Griffiths D, Bidwell E, Snape TJ, Rizza CR. A factor VII concentrate for therapeutic use. *Br J Haematol*. 1980 May;45(1):107-18.
1947. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res*. 1987 Mar 15;45(6):783-90.
1948. Binyamin KA, Nasher M, Patel D. Warfarin-induced deep vein thrombosis. *Int Med Case Rep J*. 2014 Sep 7;123-5.
1949. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1881-7.
1950. Nam D, Sadhu A, Hirsh J, Keeney JA, Nunley RM, Barrack RL. The use of warfarin for DVT prophylaxis following hip and knee arthroplasty: how often are patients within their target INR range? *J Arthroplasty*. 2015 Feb;30(2):315-9.
1951. Cipriano C, Erdle N, Li K, Curtin B. Preoperative Versus Postoperative Initiation of Warfarin Therapy in Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017 Jan;48(1):9-13.

Pregunta 81: ¿Tiene algún papel la terapia puente con otro anticoagulante después de la cirugía ortopédica cuando se utiliza warfarina para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: no se debe administrar rutinariamente terapia puente con

heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) a pacientes en tratamiento con warfarina que deben someterse a una cirugía ortopédica electiva. En pacientes con condiciones comórbidas, como una válvula cardíaca mecánica, en los que los riesgos de eventos tromboembólicos pueden ser mayores que el riesgo de sangrado, se puede considerar la terapia puente.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,94%; en desacuerdo: 3,32%; abstención: 4,74% (consenso fuerte).

Justificación: el manejo de pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo con warfarina debido a condiciones que cursan con un alto riesgo de TEV es un desafío en el periodo perioperatorio de la cirugía electiva de artroplastia articular total (ATA)⁽¹⁹⁵²⁻¹⁹⁵⁵⁾. Para equilibrar los riesgos de TEV con el cese de la warfarina y el aumento de los riesgos de sangrado de continuarla, la terapia puente con otros agentes quimioprolifáticos se utiliza comúnmente. La decisión de administrar terapia puente a un paciente generalmente la toma el cirujano tratante en función del riesgo individual del paciente para TEV. Aunque múltiples estudios fuera de la literatura ortopédica han investigado el efecto de la terapia puente en la salud vascular y la cirugía general, extrapolar tales datos para evaluar el riesgo individual de un paciente de desarrollar complicaciones en la artroplastia total de rodilla (ATR) y la artroplastia total de cadera (ATC) es difícil⁽¹⁹⁵²⁾. Además, se dispone de pocos datos que se centren en complicaciones específicas como tromboembolismo y sangrado relacionadas con pacientes sometidos a ATA que utilizan terapia puente a la warfarina para ayudar a guiar la toma de decisiones. Haighton *et al.* realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de todos los pacientes sometidos a ATC o ATR primaria en un periodo de 4 años que se sometieron a terapia puente con HNF o HBPM terapéutica de acuerdo con un protocolo y fueron comparados con los pacientes que recibieron profilaxis estándar postoperatoria con HBPM después de la operación⁽¹⁹⁵³⁾. Los pacientes con terapia puente tuvieron un riesgo de complicaciones significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis estándar contra la trombosis. La mayoría de las complicaciones estaban relacionadas con el sangrado y no se informaron eventos tromboembólicos en cualquiera de los grupos. El grupo concluyó que los riesgos de sangrado y las complicaciones tromboembólicas deben sopesarse cuidadosamente y los pacientes deben ser vigilados y monitorizados después de la cirugía. Simpson *et al.* realizaron un estudio retrospectivo similar examinando a 32 pacientes con warfarina crónica que

recibieron terapia puente con heparina perioperatoriamente y los compararon con pacientes tratados con warfarina y otros agentes quimioprolácticos sin terapia puente⁽¹⁹⁵⁴⁾. Los pacientes que usaron terapia puente experimentaron tasas significativamente más altas de infección profunda y drenaje excesivo de la herida. En última instancia, los autores concluyeron que, en adelante, el desafío será identificar qué pacientes en tratamiento crónico con warfarina pueden prescindir de la anticoagulación terapéutica en el perioperatorio. En aquellos pacientes que requieran terapia puente, como aquellos con válvulas protésicas o trastornos procoagulantes, el objetivo será optimizar los riesgos de trombosis con los riesgos de hemorragia e infección de la cirugía. Además, hay 2 ensayos grandes aleatorizados multicéntricos que se están realizando para examinar la seguridad y la eficacia de la terapia puente con HBPM en pacientes de alto y bajo riesgo, respectivamente⁽¹⁹⁵⁴⁾. Sin embargo, en este momento corresponde al cirujano ortopédico en conjunto con los consultores sopesar el riesgo de trombosis *versus* sangrado e infección para cada paciente, con el fin de determinar el régimen óptimo de anticoagulante perioperatorio. Jørgensen *et al.* estudiaron a 649 pacientes con tratamiento con antagonista de la vitamina K sometidos a ATC y ATR⁽¹⁹⁵⁶⁾. De estos, 430 pacientes recibieron terapia puente y 215 pacientes pausaron su tratamiento con el antagonista de la vitamina K. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con eventos tromboembólicos arteriales o venosos o eventos hemorrágicos. Sin embargo, hubo un mayor número de eventos tromboembólicos en pacientes en pausa y un mayor número de eventos hemorrágicos mayores en pacientes con terapia puente. Leijtens *et al.* identificaron 13 pacientes que recibieron terapia puente con HBPM durante ATC o ATR según las guías del American College of Clinical Pharmacy⁽¹⁹⁵⁵⁾. De estos, 12 pacientes experimentaron complicaciones hemorrágicas con una intervención requerida en 9; 7 pacientes requirieron una transfusión de sangre, 9 desarrollaron hematoma y 2 infecciones articulares periprotésicas. Sin embargo, no se observó tromboembolismo en ningún paciente. Este estudio demostró una tasa de complicaciones alarmantemente alta en pacientes que recibieron puente con HBPM durante la cirugía electiva de AIA, con todas las complicaciones relacionadas con el sangrado.

El estudio de la anticoagulación puente en relación con la ATC y la ATR es algo limitado; sin embargo, en el ámbito médico más amplio de la literatura ha habido más investigaciones sobre su eficacia⁽¹⁹⁵²⁾. Múltiples estudios recientes que evalúan las estrategias puente han encontrado que el sangrado mayor ocurre con más frecuencia que el

TEV y que la proporción de sangrado a trombosis es de 13:1 en pacientes que tienen terapia puente en comparación con 5:1 en aquellos sin ella⁽¹⁹⁵²⁾. Si bien el sangrado mayor puede ser aceptable si evita el TEV, actualmente no hay evidencia de un efecto de disminución significativo de los eventos tromboembólicos cuando se utiliza puente. Sin embargo, se admite que estos datos son algo limitados, ya que no estratifican las tasas de TEV en pacientes de bajo y alto riesgo. Con el aumento conocido del riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes sin anticoagulación, no es aceptable abortar las estrategias de puente en conjunto, especialmente en pacientes con condiciones de alto riesgo. Más bien, la decisión debe tomarse de forma individualizada con un esfuerzo multidisciplinario.

Jourdan M. Cancienne, Brian C. Werner

Referencias

1952. Tan CW, Wall M, Rosengart TK, Ghanta RK. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jul;158(1):200-3.
1953. Haighton M, Kempen DHR, Wolterbeek N, Marting LN, van Dijk M, Veen RMR. Bridging therapy for oral anticoagulation increases the risk for bleeding-related complications in total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2015 Sep 17;10:145.
1954. Simpson PMS, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Feb;29(2):320-4.
1955. Leijtens B, Kremers van de Hei K, Jansen J, Koëter S. High complication rate after total knee and hip replacement due to perioperative bridging of anticoagulant therapy based on the 2012 ACCP guideline. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 Sep;134(9):1335-41.
1956. Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Center for Fast-Track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Thromboembolic and major bleeding events in relation to perioperative bridging of vitamin K antagonists in 649 fast-track total hip and knee arthroplasties. *Acta Orthop.* 2017 Feb;88(1):55-61.

Pregunta 82: ¿Existen diferencias entre varios agentes farmacológicos inyectables para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) con respecto al perfil de eficacia y seguridad?

Respuesta/Recomendación: en comparación con la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF), el fondaparinux parece tener un mayor perfil de eficacia para la prevención del TEV después de procedimientos ortopédicos. En función de la evidencia actual, parece que no hay diferencia en el perfil de seguridad de los diferentes agentes farmacológicos inyectables en términos de riesgo de hemorragia perioperatoria.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,12%; en desacuerdo: 6,07%; abstención: 2,80% (consenso fuerte).

Justificación: varios estudios que evaluaron a pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (ATC) han demostrado que el uso de la inyección subcutánea de fondaparinux para la profilaxis del TEV es más eficaz que la inyección subcutánea de HBPM o HNF en el TEV postoperatorio decreciente⁽¹⁹⁵⁷⁻¹⁹⁶⁰⁾. La reducción relativa del TEV postoperatorio fue de aproximadamente un 50% con una inyección subcutánea de 2,5 mg de fondaparinux en comparación con enoxaparina, según un metaanálisis de 4 ensayos aleatorios⁽¹⁹⁵⁸⁾. Estudios con tamaños de muestra más pequeños sugirieron que fondaparinux y enoxaparina fueron igualmente efectivos, pero los estudios pueden no tener poder^(1961,1962). Shorr *et al.* usaron una gran base de datos de facturación y examinaron a pacientes sometidos a ATC, artroplastia total de rodilla (ATR) y cirugía de fractura de cadera, y mostraron que el uso de fondaparinux no solo se asoció con menor TEV en comparación con enoxaparina, dalteparina y HNF, sino que también fue más rentable⁽¹⁹⁵⁷⁾. La HNF, la enoxaparina y otras HBPM parecen ser igualmente efectivas en términos de prevención del TEV. Los estudios y las correspondientes incidencias de TEV con diversos agentes inyectables se resumen en el apéndice (Tabla A82-1)*. Algunos estudios sugieren que las HBPM ultra como la semuloparina y la bemiparina, que exhiben una inhibición más selectiva del factor Xa, son más eficaces que otras HBPM, incluida la enoxaparina⁽¹⁹⁶³⁻¹⁹⁶⁵⁾. Otra ventaja potencial de las ultra-HBPM es un mejor perfil de seguridad^(1963,1964), que no ha sido probado por estudios clínicos revisados y permanece elusivo. De hecho, la mayoría de los estudios prospectivos revisados no mostraron diferencias significativas en el riesgo de sangrado entre los varios agentes inyectables. El estudio de Shorr *et al.*, consistente en más de 120.000 casos de una gran base de datos, sugirió que la dalteparina se asoció menos con sangrado⁽¹⁹⁵⁷⁾. Las tasas de sangrado reportadas en varios estudios se resumen en el apéndice (Tabla A82-2)*. No hubo diferencias en la mortalidad después de la cirugía ortopédica en ninguno de los estudios que usaron diversos agentes inyectables para la profilaxis farmacológica del TEV.

Según los datos disponibles, parece que fondaparinux puede tener un mejor perfil de eficacia para la prevención del TEV después de procedimientos ortopédicos, en comparación con otros agentes inyectables. Sin embargo, los datos no son concluyentes y en este punto parece que la mayoría de los agentes inyectables tienen eficacia comprobada para la reduc-

ción del TEV después de procedimientos quirúrgicos. Los médicos deben decidir sobre la elección de los agentes inyectables según la situación clínica de cada paciente teniendo en cuenta los datos disponibles.

Sahar Hamdi, Rudolf W. Poolman, Cassius I. Ochoa Chaur

Referencias

1957. Shorr AF, Sarnes MW, Peeples PJ, Stanford RH, Happe LE, Farrelly E. Comparison of cost, effectiveness, and safety of injectable anticoagulants used for thromboprophylaxis after orthopedic surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Nov 15;64(22):2349-55.
1958. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1833-40.
1959. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind comparison. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1715-20.
1960. Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, Saitoh H, Kudoh D, Shimada Y. Prospective randomized controlled trial on the effect of fondaparinux sodium for prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):491-6.
1961. Ishibe M, Kariya S. Deep venous thrombosis after mini-posterior total hip arthroplasty in Japanese patients. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6):684-7.
1962. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Feb;93(2):251-6.
1963. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jiménez J, Planès A; Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):425-32.
1964. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-9.
1965. Lassen MR, Dahl OE, Mismetti P, Destrée D, Turpie AGG. AVE5026, a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement surgery—TREK: a dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2009 Apr;7(4):566-72.

Pregunta 83: ¿Cuál es el momento óptimo para el inicio de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica?

Respuesta/Recomendación: el momento óptimo para el inicio de la HBPM para profilaxis del

* El material de soporte aportado por los autores está disponible online y en inglés como material suplementario de este capítulo en <http://links.lww.com/JBJS/G903>.

TEV en pacientes que deben someterse a procedimientos ortopédicos es de 12 a 24 horas después de la cirugía. Aunque falta evidencia de alta calidad, varios estudios han identificado un mayor riesgo de sangrado postoperatorio cuando se administra HBPM antes de la operación o inmediatamente después de la operación. También existe preocupación por el inicio más temprano de HBPM en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial, ya que parece no haber ningún beneficio en iniciar HBPM antes de la operación vs. > 12 horas después de la operación. El momento exacto para un procedimiento específico, particularmente en pacientes de trauma o aquellos con riesgo de TEV, debe tener en cuenta la farmacocinética de la HBPM elegida, las preferencias de los cirujanos/anestesiólogos y las comorbilidades de los pacientes.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,67%; en desacuerdo: 0,93%; abstención: 1,40% (consenso fuerte).

Justificación: la HBPM se introdujo por primera vez en 1976 y ha tenido casi 5 décadas de un exitoso historial de profilaxis del TEV en cirugía ortopédica⁽¹⁹⁶⁶⁾. Sin embargo, el momento óptimo para la primera dosis de la profilaxis con HBPM sigue siendo cuestionado. El riesgo de complicaciones hemorrágicas está estrechamente relacionado con el momento de la tromboprofilaxis. Estudios que evalúan el uso de drenajes muestran que la mayor parte de la pérdida de sangre ocurre durante las primeras 6 horas después de la cirugía⁽¹⁹⁶⁷⁾. Los momentos más utilizados para el inicio de la HBPM son: al menos 12 horas antes de la operación, perioperatoriamente (2-6 horas) y postoperatoriamente (12-24 horas)⁽¹⁹⁶⁸⁾. El momento "ideal" para el inicio de la tromboprofilaxis debe equilibrar la eficacia óptima del agente antitrombótico con el riesgo asociado de sangrado⁽¹⁹⁶⁹⁾. Las primeras recomendaciones para el momento de la profilaxis fueron 2 horas antes de la operación en la década de 1970⁽¹⁹⁷⁰⁾ con dosis bajas de heparina no fraccionada (HNF) en pacientes de cirugía general. La investigación ha demostrado que el momento del inicio de la administración de anticoagulantes influye en los resultados⁽¹⁹⁷¹⁾, pero los tiempos ideales, así como las dosis y los rangos anti-Xa ideales para la profilaxis con HBPM aún no se han definido. En las décadas de 1990 y 2000, las recomendaciones de tiempo incluso provocaron una larga controversia entre los cirujanos de América del Norte y Europa. La profilaxis con HBPM se inicia generalmente hasta 12 horas antes de la operación (40 mg 1 vez diariamente) en algunas partes de Europa, para optimizar la eficacia antitrombótica, mientras que en América del Norte se inicia princi-

palmente 12-24 horas (30 mg 2 veces al día) después de la cirugía para permitir la hemostasia de la herida quirúrgica⁽¹⁹⁷²⁾.

En pacientes ortopédicos electivos, existen preocupaciones con respecto a la profilaxis preoperatoria con HBPM debido al mayor riesgo de hematoma espinal compresivo si se usaron técnicas anestésicas regionales o neuroaxiales^(1973,1974), similares a algunas preocupaciones publicadas con el inicio temprano de HBPM en pacientes seleccionados de cirugía de columna⁽¹⁹⁷⁵⁾. Hay estudios que avalan la administración de una HBPM para una eficacia máxima entre 2 horas antes y 8 horas después de la cirugía⁽¹⁹⁷²⁾. Kulshrestha *et al.*⁽¹⁹⁷⁶⁾ optaron por la mitad de la dosis profiláctica recomendada de HBPM a partir de las 8 h posteriores a la cirugía y cambio a la dosis profiláctica completa el primer día postoperatorio (enoxaparina 40 mg). Bjørnara *et al.*⁽¹⁹⁷⁷⁾ recomiendan dalteparina subcutánea (5,000 UI) o enoxaparina (40 mg) administrada 12 horas antes de los casos de cirugía electiva en cadera y rodilla, poco después de la admisión en emergencias y, después, una vez al día. Los datos publicados no excluyen la posibilidad de que el TEV ocurra en algunos pacientes a pesar del uso de profilaxis, ya sea por dosis inapropiadas o como resultado del retraso de la primera dosis⁽¹⁹⁷⁸⁾.

Respecto al inicio de HBPM, en fractura del cuello femoral (FCF), si la cirugía se realiza de forma urgente (dentro de las 24 h), se puede utilizar HBPM (empezando 12 horas antes o 12 horas después). En artroplastia total de cadera (ATC) y de rodilla (ATR), no hay diferencia significativa en la eficacia y la seguridad en los reportes de la literatura entre el inicio preoperatorio y postoperatorio de HBPM^(1970,1979,1980), por lo que la elección debe basarse en la evidencia reportada en estudios publicados, así como en lo indicado en las etiquetas de la HBPM, que por ejemplo en Italia requieren el inicio de la profilaxis 12 h antes de la cirugía⁽¹⁹⁸¹⁾. Además, cruzamos los resultados de nuestra búsqueda bibliográfica con una revisión reciente⁽¹⁹⁶⁸⁾ y la guía de la American Society of Hematology (ASH) más reciente⁽¹⁹⁸²⁾. En un ensayo aleatorizado publicado en el año 2000 se evaluó la eficacia relativa y la seguridad de 2 regímenes de dalteparina administrados muy cerca de la cirugía. Los resultados mostraron tasas más bajas de TEV con dalteparina preoperatoria y postoperatoria en comparación con los antagonistas de la vitamina K (AVK) (10,7 y 13,1 frente a 24,0%, respectivamente; $p \leq 0,001$ para ambas comparaciones). Sin embargo, la tasa de sangrado mayor fue significativamente mayor con dalteparina preoperatoria⁽¹⁹⁸³⁾. Otra revisión sistemática encontró que el inicio perioperatorio

de HBPM dio lugar a importantes tasas de sangrado del 5-7%, mientras que las tasas estaban en el rango de 1-3% con la administración preoperatoria y postoperatoria. Los autores concluyeron que iniciar la profilaxis más de 12 horas antes de la cirugía no es más eficaz en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) que comenzar 12-24 horas después de la operación y que, a pesar de las tasas de TEV asociadas ligeramente más bajas con el inicio perioperatorio, el aumento del riesgo de sangrado superó cualquier beneficio potencial⁽¹⁹⁸⁰⁾. Un ensayo aleatorizado más reciente evaluó el uso de 40 mg de enoxaparina ya sea 12 o 24 horas después de la ATR. En 210 pacientes encontraron sangrado mayor significativamente menor (8 vs. 2%; $p < 0,045$) y reducción de la pérdida de sangre calculada (435 frente a 387 mL; $p < 0,01$) cuando la enoxaparina se inició después de 24 horas, con tasas comparativamente altas de TEV sintomáticas (5 frente a 7%)⁽¹⁹⁸⁴⁾.

En un estudio basado en registros de 45.913 fracturas de cadera reportadas al Norwegian Hip Fracture Register, se encontraron tasas de mortalidad –riesgo relativo (RR) = 1,01; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,97-1,06– y riesgo de reintervención (RR = 0,99; IC 95%: 0,90-1,08) similares al comparar el inicio preoperatorio y postoperatorio de HBPM. El inicio postoperatorio redujo el riesgo de sangrado intraoperatorio y las complicaciones en comparación con el inicio preoperatorio. Los autores concluyen que el inicio de la HBPM no influyó en la mortalidad o el riesgo de reoperación en pacientes con fractura de cadera tratados con osteosíntesis. El inicio postoperatorio de HBPM posiblemente podría disminuir el riesgo de sangrado intraoperatorio⁽¹⁹⁸⁵⁾.

Sobre la base de la evidencia limitada disponible, no hay ventaja clínica de iniciar HBPM > 12 horas antes de la operación *versus* > 12 horas después de la operación. Los datos muestran que iniciar la HBPM en las proximidades de la cirugía podría aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente en pacientes de cirugía ortopédica que reciben anestesia neuroaxial.

Desafortunadamente, actualmente no existen estudios aleatorizados recientes para ayudar a proporcionar recomendaciones actualizadas sobre el momento de inicio de las HBPM para procedimientos quirúrgicos ortopédicos específicos. Incluso en trauma ortopédico, además de las fracturas de cadera, hay poca literatura para guiar de manera inequívoca el momento de inicio de la profilaxis del TEV para lesiones específicas en estos pacientes en estado de hipercoagulabilidad. El momento de inicio de las HBPM en estos pacientes debe ser deter-

minado caso por caso dependiendo de la situación del paciente, lesiones, movilidad, comorbilidades médicas y tipo de cirugía y anestesia. Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva serían candidatos para la tromboprofilaxis de HBPM; 12-24 horas después de la operación parece ser el momento óptimo para administrar la primera dosis de HBPM.

Dragan K. Radoičić, Harmen B. Ettema

Referencias

1966. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost*. 2016 Dec;14(12):2329-38.
1967. Wood GC, Kapoor A, Javed A. Autologous drains in arthroplasty: a randomized control trial. *J Arthroplasty*. 2008 Sep;23(6):808-13.
1968. Paikín JS, Hirsh J, Chan NC, Ginsberg JS, Weitz JI, Eikelboom JW. Timing the First Postoperative Dose of Anticoagulants: Lessons Learned From Clinical Trials. *Chest*. 2015 Sep;148(3):587-95.
1969. Warwick D, Rosencher N. The “critical thrombosis period” in major orthopedic surgery: when to start and when to stop prophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Aug;16(4):394-405.
1970. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest*. 2003 Dec;124(6)(Suppl):3795-855.
1971. Salazar CA, Málaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD005981.
1972. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Hull AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2001 Sep 10;161(16):1952-60.
1973. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med*. 2003 May-Jun;28(3):172-97.
1974. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007 Nov;62(11):1154-60.
1975. Kepler CK, McKenzie J, Kreitz T, Vaccaro A. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Jul 15;26(14):489-500.
1976. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10):1868-73.
1977. Bjørnå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar;88(3):386-91.
1978. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turibio FM. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jun;89(6):799-807.
1979. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.

1980. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or post-operative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med.* 2002 Jul 8;162(13):1451-6.
1981. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, Emmi G, Ciucciarelli L. Pharmacological prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Sep;11(3):192-5.
1982. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, García DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
1983. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al.; North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2208-15.
1984. Liu F, Chu X, Huang J, Tian K, Hua J, Tong P. Administration of enoxaparin 24 h after total knee arthroplasty: safer for bleeding and equally effective for deep venous thrombosis prevention. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 May;134(5):679-83.
1985. Leer-Salvesen S, Dybvik E, Engesaeter LB, Dahl OE, Gjertsen JE. Low-molecular-weight heparin for hip fracture patients treated with osteosynthesis: should thromboprophylaxis start before or after surgery? An observational study of 45,913 hip fractures reported to the Norwegian Hip Fracture Register. *Acta Orthop.* 2018 Dec;89(6):615-21.

Pregunta 84: ¿Debe la dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) ajustarse al peso?

Respuesta/Recomendación: los datos limitados sugieren que la dosificación ajustada al peso de HBPM puede ser beneficiosa en la profilaxis del TEV para pacientes de muy bajo peso corporal y obesos.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,33%; en desacuerdo: 2,80%; abstención: 1,87% (consenso fuerte).

Justificación: si bien la seguridad y la eficacia de la HBPM se ha estudiado ampliamente en estudios prospectivos, aleatorizados y ensayos clínicos de control, aquellos pacientes de muy bajo peso corporal, así como los de alto peso corporal, fueron excluidos de los estudios con estos agentes para la profilaxis después de la cirugía ortopédica mayor⁽¹⁹⁸⁶⁻¹⁹⁸⁸⁾. Inquietudes con respecto al uso de la dosificación estándar fija incluyen reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) y aclaramiento de creatinina (ClCr) en pacientes de bajo peso corporal, así como una menor distribución de volumen en estos individuos. Debido a que las HBPM se excretan principalmente por vía renal, una mayor exposición al fármaco debida a la acumulación puede dar lugar a un exceso de anticoagulación y

una reducción de la seguridad manifestada por un aumento del riesgo de sangrado en pacientes de bajo peso corporal^(1989,1990). Por el contrario, en los de peso corporal extremadamente alto, una distribución de volumen mayor puede disminuir la eficacia del agente antitrombótico, que resulta en una disminución en la eficacia trombotrófica^(1991,1992). Curiosamente, la obesidad es también un factor de riesgo para la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia renal⁽¹⁹⁹³⁾. Si esto ocurre, un paciente obeso con ERC con la dosificación estándar de HBPM puede experimentar una reducción del aclaramiento renal del fármaco, aumento de la exposición debido a la acumulación y una disminución potencial resultante en la seguridad debido al aumento del riesgo de sangrado. Además, debido a que las HBPM son hidrófilas por naturaleza y se distribuyen bien en el tejido adiposo, la sobredosis puede ser un riesgo en aquellos pacientes cuyo peso corporal total está representado por una mayor proporción de tejido adiposo en contraposición con un aumento en la masa corporal magra^(1994,1995).

Un metaanálisis de regresión realizado por Zufferey et al. evaluó la posibilidad de una relación dosis-efecto de la HBPM en los pacientes de las principales cirugías ortopédicas. Reportaron una correlación entre la dosis de HBPM administrada y la reducción del riesgo relativo de la trombosis venosa profunda (TVP) total asintomática observada en cada uno de los estudios de dosificación evaluados⁽¹⁹⁹⁶⁾. La preponderancia de los estudios científicos ha utilizado la medida de los niveles de anti-Xa como sustituto tanto de la eficacia como de la seguridad en apoyo del uso de HBPM con ajuste de dosis para pacientes en ambos extremos del peso corporal⁽¹⁹⁹⁷⁻²⁰⁰²⁾. El número de estudios en apoyo del ajuste según el peso de la administración de HBPM ha aumentado en la literatura sobre cirugía bariátrica desde la introducción de las diversas HBPM, pero existen datos limitados sobre el manejo de pacientes obesos en traumatología y ortopedia. En cirugía ortopédica, la literatura no es clara en cuanto a la eficacia de las dosis estándar de HBPM para la profilaxis en pacientes obesos^(2003,2004). La literatura tampoco es clara en cuanto a la seguridad de las dosis estándar de HBPM en pacientes de muy bajo peso, aunque una serie de pequeños estudios prospectivos, así como un ensayo en voluntarios sanos, apoya una reducción de la dosis de HBPM en pacientes de bajo peso corporal^(1993,2005). Una serie de estudios se han centrado en diferentes regímenes de dosis en apoyo de los pacientes en los extremos del peso corporal en lugar de la dosificación ajustada calculada según el peso^(1993,2006-2011). Esos

pocos estudios prospectivos no tenían el poder estadístico suficiente para mostrar diferencias en la efectividad de varios regímenes de dosificación en eventos de TEV, así como eventos hemorrágicos^(1997,2009,2012,2013). Mientras que el ajuste según el peso de la HBPM se ha demostrado que es efectivo para lograr un nivel objetivo de anti-Xa, no hay consenso sobre los rangos óptimos de anti-Xa, especialmente en términos de un vínculo claro entre los niveles de anti-factor Xa y eventos hemorrágicos o trombóticos⁽²⁰¹⁴⁾. Tampoco hay pruebas sólidas de que los niveles de anti-Xa se correlacionen con una reducción en la incidencia de eventos de TEV clínicamente importantes en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos⁽²⁰¹⁵⁾.

Mientras que muchos de los estudios respaldan los beneficios del ajuste por peso en la administración de HBPM⁽²⁰¹⁶⁻²⁰¹⁹⁾, no existe evidencia de nivel 1 para respaldar la seguridad y la eficacia de la dosificación ajustada al peso de HBPM para la profilaxis del TEV en cirugía ortopédica. Ensayos adicionales son necesarios para confirmar la eficacia y la seguridad de los ajustes de peso con HBPM para profilaxis en cirugía ortopédica para aquellos pacientes en los extremos del peso corporal.

Louis M. Kwong, Hasan Huseyin Ceilán

Referencias

1986. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, et al.; Enoxaparin Clinical Trial Group. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Jan;76(1):3-14.
1987. Eriksson BI, Kälebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Apr;73(4):484-93.
1988. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Stephens JW, Gardiner GA Jr, Ritter MA; Enoxaparin Clinical Trial Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Dec;(321):19-27.
1989. Buckheit D, Lefemine A, Sobieraj DM, Hobbs L. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Underweight Hospitalized Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211018752.
1990. DailyMed. LOVENOX- enoxaparin sodium injection. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5017a927-2a24-4f27-89f9-27c805bf7d59#512.3>.
1991. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003 May;90(5):547-8.
1992. Schijns W, Deenen MJ, Aarts EO, Homan J, Janssen IMC, Berends FJ, Kaasjager KAH. The Effect of Obesity on Anti-Xa Concentrations in Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2018 Jul;28(7):1997-2005.
1993. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N. An association between body mass index and estimated glomerular filtration rate. *Hypertens Res*. 2008 Aug;31(8):1559-64.
1994. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(12):1043-57.
1995. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs*. 2004;64(13):1479-502.
1996. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, Mismetti P. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost*. 2003 Oct;90(4):654-61.
1997. Adolf J, Fritsche HM, Haas S, Hennig FF, Horbach T, Kastl S, et al.; German Thrombosis Study Group. Comparison of 3,000 IU aXa of the low molecular weight heparin certoparin with 5,000 IU aXa in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Int Angiol*. 1999 Jun;18(2):122-6.
1998. Karcutskie CA, Dharmaraja A, Patel J, Eidelson SA, Martin AG, Lineen EB, et al. Relation of antifactor-Xa peak levels and venous thromboembolism after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Dec;83(6):1102-7.
1999. Celik F, Huitema ADR, Hooijberg JH, van de Laar AWJM, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Fixed-dose enoxaparin after bariatric surgery: the influence of body weight on peak anti-Xa levels. *Obes Surg*. 2015 Apr;25(4):628-34.
2000. Bigos R, Solomon E, Dorfman JD, Ha M. A Weight- and Anti-Xa-Guided Enoxaparin Dosing Protocol for venous thromboembolism Prophylaxis in intensive care unit Trauma Patients. *J Surg Res*. 2021 Sep;265:122-30.
2001. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol*. 2012 Jul;87(7):740-3.
2002. Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, Cerdá J. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res*. 2013;132(6):761-4.
2003. Jones DL, Jones WA, Fleming KI, Higgins TF, Rothberg DL, Zhang Y, Pannucci CJ. Underdosing of Prophylactic Enoxaparin Is Common in Orthopaedic Trauma and Predicts 90-Day Venous Thromboembolism. *J Orthop Trauma*. 2019 Nov;33(11):570-6.
2004. Lassen MR, Borris LC, Jensen HP, Poulsen KA, Ejstrup P, Andersen BS. Dose relation in the prevention of proximal vein thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in elective hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000 Jan;6(1):53-7.
2005. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci*. 2008 Sep;13(5):442-51.
2006. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoele MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost*. 2014 Jan;111(1):88-93.
2007. Miranda S, Le Cam-Duchez Y, Benichou J, Donnadieu N, Barbay V, Le Besnerais M, et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:1-5.
2008. Sadeghipour P, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigomhamadi MT, Farrokhpour M, et al.; INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-30.
2009. Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bempiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese pa-

tients undergoing orthopedic surgery. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(13-14):454-8.

2010. Kopelman TR, O'Neill PJ, Pieri PG, Salomone JP, Hall ST, Quan A, et al. Alternative dosing of prophylactic enoxaparin in the trauma patient: is more the answer? *Am J Surg.* 2013 Dec;206(6):911-5;discussion:915-6.
2011. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, Rognoni A, Colombo C, Lio V, et al.; COVID-UPO Clinical Team. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Oct;52(3):782-90.
2012. Zwicker JJ, Roopkumar J, Puligandla M, Schlechter BL, Sharda AV, Peereboom D, et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: a randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv.* 2020 May 26;4(10):2254-60.
2013. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury.* 1996 Jul;27(6):385-90.
2014. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res.* 2010 Mar;125(3):220-3.
2015. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Apr;41(3):475-81.
2016. Kay AB, Majercik S, Sorensen J, Woller SC, Stevens SM, White TW, et al. Weight-based enoxaparin dosing and deep vein thrombosis in hospitalized trauma patients: A double-blind, randomized, pilot study. *Surgery.* 2018. Apr 23;50039-6060(18)30094-1.
2017. Alnatseh AH, Beckett RD, Waterman S. Comparison of the effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin between obese and non-obese patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jun;25(4):813-7.
2018. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Sep;72(3):308-18.
2019. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol.* 1999 Feb;104(2):230-40.

Pregunta 85: ¿La administración de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) a los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos aumenta el índice de complicaciones postoperatorias no relacionadas con el TEV?

Respuesta/Recomendación: la administración de profilaxis farmacológica del TEV para pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (ATC) y de rodilla (ATR) aumenta la tasa de complicaciones hemorrágicas postoperatorias. El ácido acetilsalicílico (AAS) conlleva el menor riesgo. La literatura no es concluyente para otros procedimientos ortopédicos.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,77%; en desacuerdo: 1,88%; abstención: 2,35% (consenso fuerte).

Justificación: aunque las medias de comprensión y la rehabilitación rápida son efectivas para reducir la incidencia de TEV⁽²⁰²⁰⁾, la profilaxis farmacológica del TEV de rutina se recomienda⁽²⁰²¹⁾. Las recomendaciones actuales proporcionan una lista de procedimientos que requieren profilaxis del TEV, centrándose en ATC o ATR y fractura proximal de cadera^(2021,2022). Sin embargo, hay una tendencia general a extender la profilaxis farmacológica del TEV a otros procedimientos en función del nivel de riesgo percibido⁽²⁰²³⁾. Los agentes comúnmente usados incluyen: heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), dosis bajas de heparina no fraccionada (HNF), antagonistas de la vitamina K en dosis ajustada o dosis baja, o AAS^(2021,2022). No hay evidencia en la literatura de que las medidas no farmacológicas en la profilaxis del TEV (compresión mecánica, deambulación temprana, procedimientos de vía rápida) aumenten el riesgo de complicaciones postoperatorias⁽²⁰²⁴⁻²⁰²⁷⁾. Por el contrario, el uso de cualquier agente farmacológico implica riesgo. Algunas complicaciones como la trombocitopenia inducida por heparina son raras. El exceso de sangrado es el mayor riesgo, que puede manifestarse como un aumento de la secreción de la herida⁽²⁰²⁸⁾. La formación de hematomas puede requerir cirugía adicional o transfusión alogénica⁽²⁰²⁹⁾, las cuales pueden aumentar la tasa de infección del sitio quirúrgico⁽²⁰³⁰⁻²⁰³³⁾.

Existe una extensa literatura para ATC y ATR. Mientras que el riesgo de eventos de TEV está disminuyendo actualmente, probablemente debido al uso más frecuente de procedimientos acelerados, el riesgo de sangrado permanece sin cambios⁽²⁰³⁶⁾. El riesgo de sangrado sin la profilaxis del TEV sigue siendo difícil de estimar porque, si se han modificado las técnicas quirúrgicas y el tipo de recuperación, esto puede hacer que la tasa de eventos hemorrágicos no tratados provenga del grupo placebo en estudios anteriores⁽²⁰²¹⁾. Hay pocos estudios recientes que incluyan un grupo control sin profilaxis farmacológica del TEV⁽²⁰³⁴⁻²⁰³⁶⁾. El mayor riesgo de sangrado^(2037,2038) puede no ser compensado por la administración de ácido tranexámico (ATX)⁽²⁰³⁷⁾. Sin embargo, el uso rutinario de ATX y una política de transfusión más restrictiva redujeron drásticamente la necesidad de transfusión después de la artroplastia primaria de cadera y rodilla⁽²⁰³⁹⁾, y el impacto de la profilaxis del TEV puede ser difícil de evaluar.

El riesgo puede aumentar aún más cuando se administran fármacos anticoagulantes potentes en comparación con AAS⁽²⁰⁴⁰⁻²⁰⁴²⁾, pero algunos autores reportan resultados contradictorios⁽²⁰⁴³⁾ y las tasas

pueden ser diferente para ATC y ATR⁽²⁰³⁵⁾. Hay poca evidencia de que diferentes agentes anticoagulantes potentes distintos del AAS estén asociados con diferentes riesgos de sangrado^(2044,2045). Las tasas de readmisión temprana y cirugía repetida después de la cirugía primaria de ATC o ATR se ven afectadas por la aparición de sangrado y descarga de la herida⁽²⁰⁴⁶⁾. El sangrado y el exudado de la herida son más frecuentes con la profilaxis farmacológica del TEV, las tasas de reingreso y reintervención pueden ser también más altas. Existe una escasez de literatura reciente sobre otros procedimientos ortopédicos que no sean ATC y ATR, y no hay evidencia científica que pueda sugerir una conclusión respaldada.

Jean-Yves Jenny

Referencias

2020. Gill SK, Pearce AR, Everington T, Rossiter ND. Mechanical prophylaxis, early mobilisation and risk stratification: as effective as drugs for low risk patients undergoing primary joint replacement. Results in 13,384 patients. *Surgeon*. 2020 Aug;18(4):219-25.
2021. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
2022. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
2023. Kim S, Ahn H, Shin SA, Park JH, Won CW. Trends of thromboprophylaxis and complications after major lower limb orthopaedic surgeries in Korea: National Health Insurance Claim Data. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:48-52.
2024. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
2025. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, et al. 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 Mar;92(3):527-35.
2026. Jenny JY, Bulaud Y, Boisenoult P, Bonin N, Henky P, Tracol P, et al.; French Society of Orthopaedic Surgery, Traumatology (Sof-COT). Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery program. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Dec;106(8):1533-8.
2027. Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, Kjærsgaard-Andersen P, et al. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013 Dec 10;3(12):e003965.
2028. Bloomfield MR, Patterson RW, Froimson MI. Complications of anticoagulation for thromboembolism in early postoperative total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2011 Aug;40(8):E148-51.
2029. Hult JB, Miller BJ, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg MD, Noisieux NO. Minimizing Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty Through a Multimodal Approach. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):378-82.
2030. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017 Jan;32(1):320-5.
2031. Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Feb 21;100(4):288-94.
2032. Cimminiello C, Prandoni P, Agnelli G, Di Minno G, Polo Friz H, Scaglione F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin and direct oral anticoagulants in major orthopedic surgery and acutely ill medical patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017 Dec;12(8):1291-305.
2033. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1295-8.
2034. Malhotra K, Marciniak JL, Bonczek SJ, Hunt N. Venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: is chemical prophylaxis still needed? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec;26(8):895-9.
2035. Wu PK, Chen CF, Chung LH, Liu CL, Chen WM. Population-based epidemiology of postoperative venous thromboembolism in Taiwanese patients receiving hip or knee arthroplasty without pharmacological thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2014 May;133(5):719-24.
2036. Yassin M, Mitchell C, Diab M, Senior C. The necessity of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in major joint arthroplasty. *Int Orthop*. 2014 May;38(5):1073-5.
2037. Sharfman ZT, Campbell JC, Mirocha JM, Spitzer AI. Balancing Thromboprophylaxis and Bleeding in Total Joint Arthroplasty: Impact of Eliminating Enoxaparin and Predonation and Implementing Pneumatic Compression and Tranexamic Acid. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1307-12.
2038. Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2911-9.e6.
2039. Jeschke E, Citak M, Halder AM, Heller KD, Niethard FU, Schröder P, et al. Blood transfusion and venous thromboembolism trends and risk factors in primary and aseptic revision total hip and knee arthroplasties: A nationwide investigation of 736,061 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Jun 16:102987.
2040. Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, Romness DW. Increased Incidence of Bleeding and Wound Complications With Factor-Xa Inhibitors After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Feb;33(2):533-6.
2041. Jones CW, Spasojevic S, Goh G, Joseph Z, Wood DJ, Yates PJ. Wound Discharge After Pharmacological Thromboprophylaxis in Lower Limb Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jan;33(1):224-9.
2042. He T, Han F, Wang J, Hu Y, Zhu J. Efficacy and safety of anticoagulants for postoperative thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty: a PRISMA-compliant Bayesian network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0250096.
2043. Matharu GS, Garriga C, Whitehouse MR, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2631-9.e6.
2044. Watts PJ, Kopstein M, Harkness W, Cornett B, Dziadkowiec O, Hicks ME, et al. A retrospective analysis of bleeding risk with rivaroxaban, enoxaparin, and aspirin following total joint arthroplasty or revision. *Pharmacotherapy*. 2021 Jul;41(7):608-15.
2045. Liu J, Zhao J, Yan Y, Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee

replacement: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019 Mar;98(9):e14539.

2046. Phruetthiphat OA, Otero JE, Zampogna B, Vasta S, Gao Y, Callaghan JJ. Predictors for readmission following primary total hip and total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Sep-Dec;28(3):2309499020959160.

Pregunta 86: ¿Aumenta la administración de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) el riesgo de sangrado intracraneal en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos? Y si es así, ¿hay diferencias entre los diversos agentes profilácticos?

Respuesta/Recomendación: existe una asociación conocida entre el uso de fármacos anti-trombóticos y el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. El sangrado intracraneal se ha informado con menos frecuencia en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos, probablemente por el menor tiempo de exposición a los fármacos antitrombóticos. La incidencia de hemorragia intracraneal parece ser mayor con el uso de los antagonistas de la vitamina K (AVK).

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 90,29%; en desacuerdo: 1,46%; abstención: 8,25% (consenso fuerte).

Justificación: el sangrado intracraneal, que incluye hemorragias intracerebrales, subdurales y subaracnoideas, es una complicación fatal del tratamiento antitrombótico⁽²⁰⁴⁷⁻²⁰⁴⁹⁾. Los factores predisponentes incluyen, entre otros, edad avanzada, hipertensión y uso de terapias antitrombóticas dobles o triples como antiplaquetarios y anticoagulantes. Este riesgo ha sido ampliamente estudiado en la población de pacientes con fibrilación atrial, donde se observó una reducción en la incidencia de sangrado intracraneal con el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en comparación con AVK⁽²⁰⁵⁰⁾. Un estudio reciente de Dinamarca informó de una fuerte asociación entre el uso de fármacos antitrombóticos y el riesgo de hemorragia intracraneal en la población general⁽²⁰⁵¹⁾. Esta asociación fue más débil para el uso de dosis bajas de ácido acetil-salicílico (AAS) y clopidogrel, y más fuerte con el uso de AVK. La asociación fue más débil para los ACOD que para los AVK.

Es probable que el riesgo de hemorragia intracraneal sea mucho menor cuando se utilizan dosis profilácticas de fármacos anticoagulantes durante un periodo de tiempo limitado, como después de una cirugía ortopédica. Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios no han informado de manera consistente sobre la aparición de hemorragia

intracraneal, pero sí de aumento de sangrados mayores. El riesgo estimado de sangrado mayor con anticoagulantes en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor está estimado en alrededor de 4 casos por 1.000 procedimientos, sin diferencias entre ACOD y heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁽²⁰⁵²⁾. Este riesgo aumenta ligeramente cuando se utilizan dosis bajas de AAS –riesgo relativo (RR): 2,63; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,64-10,79–⁽²⁰⁵²⁾. Cuando se describió sangrado intracraneal en ensayos controlados con placebo, la incidencia fue muy baja, sin diferencias entre profilaxis farmacológica y placebo^(2053,2054). En un estudio que compara warfarina y placebo en 160 pacientes de edad avanzada con fractura femoral solo hubo un caso de hemorragia intracraneal (cerebelosa) en el grupo de warfarina y ninguno en el grupo placebo⁽²⁰⁵³⁾. En el estudio de prevención de la embolia pulmonar (PEP), en el que participaron 13.356 pacientes con cirugía de fractura de cadera, se aleatorizaron a AAS 160 mg o placebo, reportando 2 eventos de sangrado intracraneal en el brazo de placebo y ninguno en el brazo de AAS⁽²⁰⁵⁴⁾. En ensayos más recientes que compararon HBPM con ACOD en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva, el sangrado intracraneal ocurrió en ninguno y 1 caso entre una población de 1.146 y 2.673 pacientes tratados, respectivamente^(2055,2062).

Finalmente, no se dispone de información sobre el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con hemorragias previas que están sometidos a cirugía ortopédica y recibiendo tratamiento de profilaxis antitrombótica. Para estos pacientes, se sugiere tomar decisiones basadas en el individuo.

Walter Ageno, Daniel Caldeira

Referencias

2047. García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):566-74.
2048. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, Øie LR, Jensberg H, Gulati AM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202575.
2049. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):624-38.
2050. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
2051. Hald SM, Möller S, García Rodríguez LA, Al-Shahi Salman R, Sharma M, Christensen H, et al. Trends in Incidence of Intracerebral Hemorrhage and Association With Antithrombotic Drug Use in Denmark, 2005-2018. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e218380.

2052. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, García DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
2053. Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet.* 1976 Oct 23;2(7991):869-72.
2054. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000 Apr 15;355(9212):1295-302.
2055. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010 Mar 6;375(9717):807-15.
2056. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):594-604.
2057. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramírez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
2058. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16;373(9676):1673-80.
2059. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9.
2060. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
2061. Lassen MR, Agno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosenthal N, Bandel TJ, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
2062. Eriksson BI, Dahl OE, Rosenthal N, Kurth AA, van Dijk CN, Frost SP, et al.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):949-56.

Pregunta 87: ¿Aumenta la administración de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) el riesgo de hematoma epidural (HE) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos? Y si es así, ¿hay diferencias entre los distintos agentes?

Respuesta/Recomendación: el HE es una complicación rara pero grave de la anestesia neuroaxial. La profilaxis del TEV para la artroplastia total articular (ATA) se ha asociado con casos de HE y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) parece tener el mayor riesgo de los agentes utilizados actualmente. El HE también ha sido asociado con el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,17%; en desacuerdo: 1,91%; abstención: 1,91% (consenso fuerte).

Justificación: el HE es una complicación reconocida de la anestesia neuroaxial que es rara pero potencialmente catastrófica. El riesgo estimado de complicaciones neurológicas de la anestesia epidural y espinal es de aproximadamente 1 en 150.000 pacientes y 1 en 220.000 pacientes, respectivamente⁽²⁰⁶³⁾. La adición de HBPM para la trombopprofilaxis puede agregar un riesgo adicional para los pacientes que reciben anestesia raquídea o epidural, con un riesgo de hematoma raquídeo estimado en 1 en 40.800 y 1 en 3.100 en pacientes estadounidenses⁽²⁰⁶⁴⁾. En Europa, sin embargo, este riesgo se estima que es mucho menor (1 en 2,25 millones de pacientes) en pacientes que reciben anestesia neuroaxial y HBPM para profilaxis del TEV debido a la dosis reducida (20-40 mg al día) de enoxaparina versus la dosificación en América del Norte (30 mg cada 12 horas)⁽²⁰⁶⁴⁾. Factores adicionales que pueden aumentar la probabilidad de desarrollo del hematoma incluyen punciones repetitivas y traumáticas durante la anestesia neuroaxial, colocación o extracción del catéter epidural durante el pico de actividad anticoagulante y la administración de medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado, como el ácido acetilsalicílico (AAS), los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros medicamentos antiplaquetarios⁽²⁰⁶³⁾. Ozel et al.⁽²⁰⁶⁵⁾ reportaron un caso de HE espinal espontáneo 10 días después de la artroplastia total de cadera (ATC) en un paciente que recibió la combinación espinal-epidural. El paciente recibió enoxaparina 40 mg 12 horas después de la colocación epidural seguido de transición a rivaroxabán 10 mg diarios al alta. En este caso, los síntomas se resolvieron espontáneamente y no se requirió intervención quirúrgica⁽²⁰⁶⁵⁾. El reporte de otro caso documentó un hematoma neuroaxial después del intento fallido de colocación tanto de una anestesia espinal como de una epidural para un paciente sometido a artroplastia total de rodilla (ATR)⁽²⁰⁶⁶⁾. Durante los primeros 2 días después de la operación, se utilizó AAS solo para la profilaxis del TEV, seguido de enoxaparina terapéutica el día 3 del postoperatorio, cuando se diagnosticó una embolia pulmonar (EP). El paciente desarrolló un HE grande en el día 4 postoperatorio que condujo a tetraplejía a pesar de la laminectomía de urgencia⁽²⁰⁶⁶⁾.

Estudios más amplios han demostrado una baja incidencia de HE. En un estudio no intervencionista de fase IV de 2016 realizado por Haas et al.⁽²⁰⁶⁷⁾, se usó rivaroxabán en profilaxis del TEV pos-

quirúrgico después de cirugía ortopédica mayor electiva de cadera o rodilla (*XAMOS*). Los autores compararon la seguridad y la eficacia de rivaroxabán 10 mg con el tratamiento estándar (HBPM, fondaparinux o dabigatrán) en pacientes que se sometieron a una cirugía ortopédica mayor. Este estudio no informó casos de hematoma espinal en los pacientes con anestesia neuroaxial ($n = 10.355$), independientemente del momento del anticoagulante postoperatorio.

Rivaroxabán se estudió en 4 ensayos de fase III en pacientes que se sometieron a ATC (*RECORD 1* o *2*) o ATR (*RECORD 3* o *4*)⁽²⁰⁶⁸⁾. La eficacia y la seguridad se comparó entre un grupo con 10 mg de rivaroxabán administrados 1 vez al día frente a otro grupo con 40 mg de enoxaparina al día (*RECORD 1-3*) o 30 mg de enoxaparina 2 veces al día (*RECORD 4*)⁽²⁰⁶⁸⁾. Un total de 4.086 pacientes recibieron rivaroxabán y 4.090 recibieron enoxaparina entre los que recibieron anestesia neuroaxial sola o neuroaxial más anestesia general⁽²⁰⁶⁹⁾. Había 2 hematomas espinales reportados, uno de los cuales requirió intervención quirúrgica. Este ocurrió en un paciente de 74 años con insuficiencia renal grave que se sometió a ATR con anestesia epidural. El catéter se retiró 12 horas después de recibir la última dosis de enoxaparina 40 mg y se reanudó la dosificación posterior de enoxaparina 6 horas después de retirar el catéter, de acuerdo con lo establecido por las directrices⁽²⁰⁶⁹⁾. El otro hematoma espinal ocurrió durante la colocación espinal por punción traumática previa a la primera dosis de rivaroxabán⁽²⁰⁶⁹⁾.

En un estudio de casos y controles de Liu *et al.*⁽²⁰⁷⁰⁾, la eficacia y la seguridad de la administración preoperatoria versus postoperatoria de HBPM se estudió en 222 pacientes que se sometieron a reparación de fractura de cadera. De los 168 pacientes que recibieron anestesia neuroaxial no se reportaron casos de hematoma espinal independientemente del brazo de tratamiento⁽²⁰⁷⁰⁾. Singelyn *et al.*⁽²⁰⁷¹⁾ realizaron un estudio multicéntrico, internacional, prospectivo, con 5.704 pacientes intervenidos de cirugía ortopédica mayor, 1.553 de los cuales recibieron analgesia epidural y 78 que recibieron catéter profundo de nervio periférico. La profilaxis del TEV se realizó con fondaparinux 2,5 mg al día durante 48 horas antes de la extracción del catéter epidural y se administró una dosificación idéntica a aquellos sin catéteres⁽²⁰⁷¹⁾. No se encontraron hematomas neuroaxiales o perineurales en el estudio⁽²⁰⁷¹⁾. Un estudio de casos y controles de Shaieb *et al.*⁽²⁰⁷²⁾ comparó pacientes que recibieron enoxaparina para la profilaxis del TEV ($n = 152$) después de una cirugía ortopédica mayor

de las extremidades inferiores con aquellos que no recibieron profilaxis del TEV ($n = 152$). No había diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones hemorrágicas, pero hubo un caso documentado de hematoma neuroaxial que requirió intervención quirúrgica en un paciente que recibió anestesia epidural⁽²⁰⁷²⁾. Este paciente recibió enoxaparina 30 mg 2 veces al día después de la operación para la profilaxis del TEV, además de una dosis de un AINE antes del desarrollo del HE⁽²⁰⁷²⁾.

Los grandes ensayos e informes de casos identificados sugieren que los hematomas neuroaxiales son eventos raros en el contexto de la profilaxis rutinaria del TEV, pero pueden ocurrir cuando se administran medicamentos que afectan a la coagulación o las plaquetas, o cuando la depuración del fármaco está disminuida, como en la insuficiencia renal. El riesgo de desarrollar un HE debe sopesarse frente al riesgo de TEV asintomático que existe con ATA en pacientes sin profilaxis, que puede llegar al 50%⁽²⁰⁷³⁾. Este tema se trata en otras secciones.

Jason Kopenitz, Eric S. Schwenk, Eugene R. Viscusi

Referencias

2063. Hantler C, Despotis GJ, Sinha R, Chelly JE. Guidelines and alternatives for neuraxial anesthesia and venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. *J Arthroplasty*. 2004 Dec;19(8):1004-16.
2064. Rosencher N. Ximelagatran, a new oral direct thrombin inhibitor, for the prevention of venous thromboembolic events in major elective orthopaedic surgery. Efficacy, safety and anaesthetic considerations. *Anaesthesia*. 2004 Aug;59(8):803-10.
2065. Ozel O, Demircay E, Kircelli A, Cansever T. Atypical Presentation of an Epidural Hematoma in a Patient Receiving Rivaroxaban After Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016 May 1;39(3):e558-60.
2066. Bindelglass DF, Rosenblum DS. Neuraxial hematoma and paralysis after enoxaparin administration 3 days after attempted spinal anesthesia for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010 Oct;25(7):1169.e9-11.
2067. Haas S, Holberg G, Kreutz R, Lassen MR, Mantovani L, Haupt V, et al. The effects of timing of prophylaxis, type of anesthesia, and use of mechanical methods on outcome in major orthopedic surgery - subgroup analyses from 17,701 patients in the *XAMOS* study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 May 18;12:209-18.
2068. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):171-82.
2069. Rosencher N, Llau JV, Mueck W, Loewe A, Berkowitz SD, Homering M. Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 May;57(5):565-72.
2070. Liu Z, Han N, Xu H, Fu Z, Zhang D, Wang T, Jiang B. Incidence of venous thromboembolism and hemorrhage related safety studies of preoperative anticoagulation therapy in hip fracture patients undergoing surgical treatment: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 12;17:76.
2071. Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F, Van Aken HK, Rosencher N; EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a

neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1540-7.

2072. Shaieb MD, Watson BN, Atkinson RE. Bleeding complications with enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):432-8.

2073. Seagrave KG, Fletcher JP, Hitos K. Aspirin for prevention of venous thromboembolism in recipients of major lower-limb orthopedic surgery: a systematic review of Level I evidence. *Int Angiol*. 2019 Dec;38(6):429-42.

Pregunta 88: ¿El riesgo de problemas de heridas postoperatorias en los pacientes que se someten a procedimientos ortopédicos difiere entre los varios agentes profilácticos del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: sí, parece que el ácido acetilsalicílico (AAS) confiere un menor riesgo de problemas postoperatorios en las heridas en comparación con otros agentes quimioprolifácticos.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,37%; en desacuerdo: 2,82%; abstención: 2,82% (consenso fuerte).

Justificación: la prevención del TEV después de procedimientos ortopédicos es de suma importancia^(2074,2075). Si bien existe una amplia gama de agentes quimioprolifácticos en el arsenal del cirujano, la evidencia emergente ha llamado la atención sobre las consecuencias de los regímenes de anticoagulación agresivos⁽²⁰⁷⁶⁾. Las directrices actuales del American College of Chest Physicians (ACCP) y la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) no han podido recomendar el agente quimioprolifáctico óptimo^(2077,2078). Complicaciones postoperatorias de la herida, incluyendo el drenaje y el hematoma, se han documentado como un presagio de infección de la articulación periprotésica (IAP)⁽²⁰⁷⁹⁻²⁰⁸²⁾. Además, el uso de anticoagulación más potente puede no conducir a una reducción del riesgo significativo en comparación con regímenes menos potentes⁽²⁰⁸³⁾. Por lo tanto, es crítico equilibrar el riesgo de trombosis contra el riesgo de complicaciones del sangrado asociadas con estos regímenes potentes. En este artículo, resumimos la literatura que evalúa la relación entre diferentes opciones de quimioprolifaxis y complicaciones de las heridas después de procedimientos ortopédicos.

Warfarina: la asociación entre la warfarina y los problemas de heridas postoperatorias está bien documentada. Varios estudios retrospectivos han demostrado una menor tasa de complicaciones de la herida en pacientes que toman AAS en comparación con warfarina⁽²⁰⁸⁴⁻²⁰⁸⁷⁾. Un estudio de co-

horte retrospectivo de 5.516 pacientes comparó el drenaje persistente de las heridas en pacientes que toman AAS y warfarina encontrando que el grupo de warfarina tenía un aumento de más del doble en la tasa de drenaje persistente de la herida en comparación con AAS, aunque no hubo diferencia en las tasas de TEV⁽²⁰⁸⁸⁾. Huang *et al.*, en una revisión de 30.270 pacientes, mostraron una menor incidencia de IAP en la cohorte de AAS en comparación con la cohorte de warfarina. La warfarina también se asoció con un aumento de eventos de TEV en este estudio⁽²⁰⁸⁵⁾. Otros estudios también han demostrado resultados similares^(2086,2087,2089). La warfarina también se ha comparado con la ausencia de quimioprolifaxis y esta comparación ha revelado un aumento de la infección. Sachs *et al.* demostraron los hallazgos antes mencionados, mientras que no se observaron diferencias en las tasas de TEV en pacientes sin quimioprolifaxis frente a warfarina⁽²⁰⁸⁴⁾. El uso previo de warfarina a la artroplastia total de la articulación (ATA) también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el drenaje de las heridas postoperatorio, infección superficial y profunda⁽²⁰⁸⁹⁾.

Los resultados de los estudios que comparan la warfarina con otros agentes no AAS han arrojado resultados variables. Estudios retrospectivos que evaluaron las tasas de infección con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y warfarina han demostrado tasas más altas de infección del sitio quirúrgico y reoperación a los 3 meses, así como un mayor tiempo para una herida seca^(2082,2090). Colwell *et al.* y Francisco *et al.* realizaron ensayos controlados aleatorios (ECA) comparando ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina, y warfarina, encontrando una tasa comparable de complicaciones de la herida después de ATA^(2091,2092). En cuanto a la terapia puente, Kleiner *et al.* encontraron que la terapia puente con HBPM se asoció con una duración mayor hasta una herida seca y mayor costo de la atención después de una artroplastia total de cadera (ATC)⁽²⁰⁹³⁾. Otras desventajas inherentes a la warfarina incluyen la necesidad de monitorización de laboratorio continua y retraso en el inicio de acción. Parvizi *et al.* demostraron que la incidencia de TEV después de ATA fue más alta en la primera semana después de la cirugía y sugirieron que el retraso en el inicio de la acción podría ser una explicación de estos hallazgos⁽²⁰⁹⁴⁾.

HBPM: el uso de la HBPM ha sido ampliamente estudiado en la literatura, a menudo como un grupo de comparación para otros anticoagulantes novedosos. En un estudio de cohorte retrospectivo que comparó rivaroxabán y enoxaparina en pacientes sometidos a ATA, rivaroxabán demostró un

aumento de casi 3 veces en las complicaciones de la herida (5,0 frente a 1,8%), aunque esto no alcanzó un nivel significativo probablemente debido a la falta de poder estadístico⁽²⁰⁹⁵⁾. Kulshrestha *et al.* realizaron un ECA en pacientes con artroplastia total de rodilla (ATR) que compara protocolos, en el que la enoxaparina se administró de forma rutinaria frente al uso selectivo de enoxaparina en pacientes de alto riesgo y AAS en pacientes de bajo riesgo. El uso rutinario de enoxaparina produjo un aumento de 8 veces en la incidencia de complicaciones de la herida en el postoperatorio⁽²⁰⁹⁶⁾. Burnett *et al.* compararon un curso de 10 días de enoxaparina después de ATA con su régimen anterior de warfarina y demostraron un efecto de 3 veces de la tasa de reoperación por complicaciones de la herida⁽²⁰⁹⁷⁾. Dos metaanálisis no encontraron diferencias en la tasa de complicación de la herida entre AAS y enoxaparina después de ATA, aunque esto podría deberse a los datos limitados de nivel 1 que evalúan prospectivamente AAS^(2098,2099). Jones *et al.* compararon ninguna quimioprofilaxis, AAS y enoxaparina en pacientes sometidos a ATA y encontraron tasas significativamente más altas de drenaje de las heridas con AAS –odds ratio (OR)= 3,64– y enoxaparina (OR= 4,92) en comparación con ninguna anticoagulación. El grupo de AAS tuvo una menor incidencia de drenaje de la herida (29,9%) en comparación con el grupo de enoxaparina (36,5%) y esto fue estadísticamente significativo⁽²¹⁰⁰⁾. Agaba *et al.* informaron que la enoxaparina tenía una mayor tasa de incisión y drenaje (ID) en comparación con rivaroxabán en un estudio de 72.670 pacientes sometidos a ATC y señaló que esta tasa fue menor que la de los grupos de AAS y warfarina⁽²¹⁰¹⁾. Más recientemente, se realizó otro estudio de base de datos por Watts *et al.*, de 85.938 pacientes con ATA que recibieron rivaroxabán, AAS o enoxaparina. La mayoría recibió AAS (n = 61.426), demostrando un cambio significativo en la práctica. AAS tuvo una menor tasa de complicaciones de la herida en comparación con enoxaparina y rivaroxabán, aunque esta última comparación no alcanzó significación estadística⁽²¹⁰²⁾.

Inhibidores del factor Xa: los inhibidores del factor Xa son una clase predominante de nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Estos fármacos se introdujeron para evitar el control de laboratorio y la necesidad de terapias puente como se ve con warfarina. Los datos actuales sobre el riesgo de complicaciones de la herida e infección siguen siendo mixtos. En estudios mencionados anteriormente, Sindali *et al.* encontraron un triple aumento de las complicaciones de la herida con rivaroxabán, mientras que Agaba *et al.* informaron una mayor tasa de ID con enoxaparina^(2095,2101). Brimm

et al. compararon 159 pacientes que recibieron rivaroxabán después de ATA con 480 pacientes que recibieron quimioprofilaxis alternativa (322 enoxaparina, 161 AAS)⁽²¹⁰³⁾. El grupo de rivaroxabán tenía una incidencia de IAP del 2,5 frente al 0,2% en el grupo alternativo, lo cual fue estadísticamente significativo. En un metaanálisis de 24.385 pacientes, Russell *et al.* encontraron una disminución del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con apixabán y rivaroxabán, pero sin diferencia en la reoperación por infección de la herida postoperatoria en comparación con la enoxaparina⁽²¹⁰⁴⁾.

Inhibidores directos de trombina: los inhibidores directos de trombina también han tenido resultados inconsistentes en la literatura. En un metaanálisis que comparó dabigatrán con HBPM e inhibidores del factor Xa, los autores no encontraron diferencias con respecto a las tasas de complicaciones de las heridas⁽²¹⁰⁵⁾. Gill *et al.* realizaron un estudio prospectivo comparando dabigatrán y dalteparina, observando que la tasa de reoperación por complicaciones de la herida en el grupo de dabigatrán fue del 7% en comparación con el 1% en el grupo de dalteparina⁽²¹⁰⁶⁾. La mayor tasa de drenaje de las heridas con dabigatrán también se ha demostrado en estudios que comparan este agente con AAS, enoxaparina e inhibidores del factor Xa⁽²¹⁰⁷⁻²¹⁰⁹⁾. En comparación con la warfarina, el ximelagatrán no mostró diferencias en la tasa de complicaciones de la herida, como se discutió anteriormente^(2091,2092).

AAS: el AAS puede reducir la incidencia de complicaciones e IAP en comparación con la warfarina, inhibidores del factor Xa, HBPM e inhibidores directos de la trombina, como se menciona en las secciones anteriores^(2085,2096,2102,2103,2107). El AAS tiene eficacia demostrada en pacientes con alto riesgo de TEV⁽²⁰⁸³⁾. No obstante, todavía hay datos prospectivos limitados que evalúan la seguridad y la eficacia del AAS, y se están realizando actualmente ensayos de alto nivel⁽²¹¹⁰⁾.

Conclusión: actualmente, la evidencia de bajo nivel sugiere que el AAS puede tener una eficacia similar a la de otros agentes farmacológicos, al tiempo que reduce el riesgo de complicaciones de la herida. Estos datos son limitados por la falta de estudios de nivel 1 que investiguen la seguridad y la eficacia del AAS. Futuros estudios prospectivos deberán incluir el AAS como brazo de investigación mientras se evalúan las complicaciones de la herida como punto final primario, ya que la mayoría de los ECA solo se centran en la eficacia de estos agentes en la prevención de eventos de TEV.

Referencias

2074. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ.* 2011;14(1):65-74.
2075. Pedersen AB, Mehner F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J.* 2014 Apr;96-B(4):479-85.
2076. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, LMWH, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev.* 2020 Dec 18;18(12):00021.
2077. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
2078. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):777-8.
2079. Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002 May;20(3):506-15.
2080. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Jan;91(1):48-54.
2081. Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procratination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jun;466(6):1368-71.
2082. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.
2083. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, et al. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Apr 3;101(7):589-99.
2084. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good?: A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003 Jun;18(4):389-95.
2085. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
2086. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2015 Sep;30(9)(Suppl):39-41.
2087. McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Jan;28(1):187-92.
2088. Singh V, Shahi A, Saleh U, Tarabichi S, Oliashirazi A. Persistent Wound Drainage among Total Joint Arthroplasty Patients Receiving Aspirin vs Coumadin. *J Arthroplasty.* 2020 Dec;35(12):3743-6.
2089. Simpson PMS, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Feb;29(2):320-4.
2090. Wang Z, Anderson FA Jr, Ward M, Bhattacharyya T. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty. *PLoS One.* 2014 Apr 9;9(4):e91755.
2091. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al.; EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med.* 2003 Oct 30;349(18):1703-12.
2092. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR, Comp PC, Ginsberg JS, Paiement G, et al.; EXULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Oct; 87(10):2169-77.
2093. Kleiner MT, Ahmed AA, Huser A, Moorar P, Torg J. Enoxaparin and Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty: To Bridge or Not to Bridge? *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2015 Jul;44(7):E231-4.
2094. Parvizi J, Huang R, Raphael U, Maltenfort MG, Arnold WV, Rothman RH. Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism with Warfarin Following Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Jun;30(6):1050-3.
2095. Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 May;23(4):481-6.
2096. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013 Dec;28(10):1868-73.
2097. Burnett RSJ, Clohisy JC, Wright RW, McDonald DJ, Shively RA, Givens SA, Barrack RL. Failure of the American College of Chest Physicians-1A protocol for lovenox in clinical outcomes for thromboembolic prophylaxis. *J Arthroplasty.* 2007 Apr;22(3):317-24.
2098. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021 Feb;107(1):102606.
2099. Nadi S, Vreugdenburg TD, Atukorale Y, Ma N, Madder G, Rovers M. Safety and effectiveness of aspirin and enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2019 Oct;89(10):1204-10.
2100. Jones CW, Spasojevic S, Goh G, Joseph Z, Wood DJ, Yates PJ. Wound Discharge After Pharmacological Thromboprophylaxis in Lower Limb Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Jan;33(1):224-9.
2101. Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop.* 2017 Aug 14;14(4):537-43.
2102. Watts PJ, Kopstein M, Harkness W, Cornett B, Dziadkowiec O, Hicks ME, et al. A retrospective analysis of bleeding risk with rivaroxaban, enoxaparin, and aspirin following total joint arthroplasty or revision. *Pharmacotherapy.* 2021 Jul;41(7):608-15.
2103. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2016 Jun;31(6):1295-8.
2104. Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Oct;28(9):1477-81.
2105. Wang M, Xie J, Zheng H, Wang S, Zhou R, Li W, et al. Wound complications and bleeding with new oral anticoagulants in patients undergoing total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jul 28.

2106. Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, Ivory JP. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6):678-83.
2107. Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom AW. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound oozie as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *Hip Int.* 2012 Jan-Feb;22(1):22-7.
2108. Mayer A, Schuster P, Fink B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017 Jun;137(6):797-803.
2109. Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J.* 2014 Jan;96-B(1):122-6.
2110. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW. Comparative Effectiveness of Newer Oral Anticoagulants and Standard Anticoagulant Regimens for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. Department of Veterans Affairs; 2012.

Pregunta 89: ¿Debe alterarse la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se someten a procedimientos ortopédicos que desarrollan problemas relacionados con la herida?

Respuesta/Recomendación: sí. Se recomienda que mantengan la anticoagulación o cambien a un agente anticoagulante menos agresivo en casos de problemas relacionados con heridas, como drenaje persistente de la herida, sangrado o formación de hematoma.

Fuerza de la recomendación: baja.

Voto de los delegados: de acuerdo: 96,23%; en desacuerdo: 1,89%; abstención: 1,89% (consenso fuerte).

Justificación: los problemas relacionados con la herida en el periodo postoperatorio posterior a la cirugía ortopédica pueden ser una complicación devastadora que conduce a una morbilidad postoperatoria prolongada, menores puntuaciones de resultados informados por el paciente, cirugía de revisión y mayores costos generales de atención médica^(2111,2112). Los problemas relacionados con las heridas implican una variedad de complicaciones que pueden ocurrir después de los procedimientos ortopédicos y generalmente incluyen drenaje persistente de la herida, infecciones de heridas, sangrado/formación de hematomas y rotura/dehiscencia del tejido. La asociación entre sangrado, drenaje persistente de las heridas, formación de hematomas y el uso de anticoagulación terapéutica ha sido bien estudiada después de la artroplastia de rodilla y de cadera⁽²¹¹³⁻²¹¹⁸⁾. Una descripción detallada de la incidencia se describe en la pregunta

de consenso relacionada con la herida por tipo de profilaxis de TEV: “¿El riesgo de problemas de heridas postoperatorias en los pacientes que se someten a procedimientos ortopédicos difiere entre los varios agentes profilácticos del TEV?” A pesar de la clara asociación entre los problemas relacionados con las heridas y el uso de ciertos anticoagulantes, ninguno de los estudios revisados describió qué estrategia debe usarse cuando hay problemas relacionados con la herida en pacientes tratados con cierto tipo de profilaxis del TEV.

A pesar de la falta de evidencia directa para una intervención particular, recomendamos a los pacientes que desarrollan problemas relacionados con la herida después de someterse a procedimientos ortopédicos: dosis más estrictas de su régimen de antagonistas de la vitamina K para reducir su índice internacional normalizado (*international normalized ratio* -INR-) al nivel óptimo si el rango está por encima del terapéutico, reducir la dosis de ACOD, cambiar el régimen de anticoagulación a un agente menos agresivo como el ácido acetilsalicílico (AAS) o posiblemente cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM) si existe una fuerte indicación para mantener una anticoagulación más potente que AAS⁽²¹¹⁷⁻²¹¹⁹⁾. La elección entre HBPM o AAS debe depender de la indicación en la que se le recetó un anticoagulante (p.ej., fibrilación auricular, válvula cardíaca mecánica, dispositivos intracardíacos, eventos tromboembólicos anteriores, etc.). Si es posible, se prefiere AAS por encima de la HBPM, ya que se ha demostrado que la HBPM está asociada con una mayor tasa de complicaciones de la herida en comparación con AAS. Kulshrestha *et al.* demostraron, en un ensayo controlado aleatorizado, que el 7,9% de los pacientes que se sometieron a artroplastia total de rodilla y fueron tratados con HBPM desarrollaron complicaciones relacionadas con la herida en comparación con solo el 1,0% en pacientes tratados con AAS ($p < 0,001$)⁽²¹²⁰⁾. Además, se ha demostrado que la HBPM se asocia de forma independiente con drenaje prolongado de la herida después de una artroplastia articular total⁽²¹¹⁵⁾. Si el paciente no estaba tomando un anticoagulante por otras razones que no sean la profilaxis primaria del TEV, la suspensión temporal se debe considerar si ocurren problemas relacionados con la herida. Pitto *et al.* demostraron en pacientes que se someten a una artroplastia de rodilla que la compresión mecánica móvil disminuye la tasa de reingresos hospitalarios relacionados con complicaciones hemorrágicas, infección de las heridas y TEV sintomático⁽²¹²¹⁾. Además, cuando se evidencia el drenaje persistente de la herida, la fisioterapia,

Tabla VI. Safety and efficacy outcomes of anticoagulants used in orthopaedic surgery

Anticoagulant type	VTE incidence	Incidence of bleeding	Reference
Warfarin	21.5%	3.2%	2125
Unfractionated heparin	23.0%	3.5%	2126
Dalteparin	11.9%	1.5%	2127
Enoxaparin	13.5%	1.7%	2127
Fondaparinux	6.5%	2.7%	2128
Aspirin	0.3%	0.5%	2129
VTE: venous thromboembolism			

específicamente el rango de movimiento articular, debe limitarse temporalmente.

Cambiar a un anticoagulante menos agresivo parece seguro en términos de prevención del TEV (Tabla VI). Un metaanálisis realizado por Matharu *et al.* indica que el AAS no aumenta el riesgo de TEV en comparación con otros anticoagulantes⁽²¹²²⁾. Este hallazgo se confirma en un metaanálisis posterior que compara específicamente AAS con rivaroxabán⁽²¹²³⁾. Además, los problemas relacionados con las heridas no se identifican como un factor de riesgo para desarrollar un TEV⁽²¹²⁴⁾, apoyando la seguridad de cambiar a un anticoagulante menos potente como AAS en esta categoría de pacientes en particular.

Carlos Bracho, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Germán Salazar, Estuardo Barragán, Mathias Salazar, Edwin Larco

Referencias

2111. Cancienne JM, Awowale JT, Camp CL, Degen RM, Shiu B, Wang D, Werner BC. Therapeutic postoperative anticoagulation is a risk factor for wound complications, infection, and revision after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Jul;29(7S):S67-72.
2112. Abudu A, Sivardeen KA, Grimer RJ, Pynsent PB, Noy M. The outcome of perioperative wound infection after total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2002;26(1):40-3.
2113. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
2114. McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Jan;28(1):187-92.
2115. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.
2116. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, Lonner JH. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jan;471(1):215-20.
2117. Jameson SS, Rymaszewska M, Hui ACW, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Sep 5;94(17):1554-8.
2118. Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, Ivory JP. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6):678-83.
2119. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Oct;25(7):660-4.
2120. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013 Dec;28(10):1868-73.
2121. 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 Jul;86(5):639-42.
2122. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
2123. Xu J, Kanagaratnam A, Cao JY, Chaggar GS, Bruce W. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020 Jan-Apr;28(1):2309499019896024.
2124. Arcelus JL, Kudrna JC, Capriani JA. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: what is the risk after discharge? *Orthopedics.* 2006 Jun;29(6):506-16.
2125. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):800-6.
2126. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al.; AAOs. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):768-76.
2127. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1833-40.
2128. 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 Jul;82-A(7):929-38.
2129. Raphael U, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Feb;472(2):482-8.

Pregunta 90: ¿El desarrollo de un hematoma como resultado de la administración de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) aumenta el riesgo de artrofibrosis posterior?

Respuesta/Recomendación: faltan datos sólidos para vincular el uso de profilaxis del TEV y la artrofibrosis. Un estudio retrospectivo demostró un mayor riesgo de manipulación bajo anestesia/lisis de adherencias después de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (RLCA) en pacientes que recibieron profilaxis del TEV con un agente que no sea ácido acetilsalicílico (AAS), en comparación con los pacientes que no recibieron tromboprofilaxis.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 88,78%; en desacuerdo: 4,88%; abstención: 6,34% (consenso fuerte).

Justificación: los eventos de TEV son secuelas muy temidas de la cirugía ortopédica y la tromboprofilaxis se emplea ampliamente para reducir la incidencia de TEV. La rigidez articular es una complicación potencialmente devastadora de la cirugía ortopédica y su incidencia varía ampliamente dependiendo del diagnóstico subyacente, la articulación involucrada o el procedimiento realizado⁽²¹³⁰⁻²¹³³⁾. La relación entre el hematoma y el riesgo de artrofibrosis después de un procedimiento ortopédico está mal entendida. Los estudios que evalúan la incidencia de la artrofibrosis se complican por la falta de una definición universal de artrofibrosis y por el hecho de que no toda la rigidez articular se debe a artrofibrosis⁽²¹³⁴⁾. La hemartrosis y la inmovilización articular se han relacionado con la rigidez articular en condiciones experimentales⁽²¹³⁵⁾. Sin embargo, poco se sabe acerca de la relación entre hemartrosis y artrofibrosis in vivo, puesto que la mayoría de los datos clínicos en este sentido lo relacionan con las diátesis hemorrágicas como la hemofilia, que es un área de estudio aparte⁽²¹³⁶⁾.

Pocos estudios prospectivos informan sobre la incidencia de hematoma o hemartrosis y comparan el uso de tromboprofilaxis con placebo o ninguna intervención^(2137,2138). Por lo tanto, es difícil sacar conclusiones firmes sobre si la administración de tromboprofilaxis aumenta el riesgo de estos eventos adversos particulares. Además, la multitud de agentes y regímenes disponibles en una amplia gama de los procedimientos ortopédicos complican aún más la interpretación de los resultados y la generalización de los hallazgos de los pocos estudios en este campo. Hay una falta de evidencia científica para apoyar o refutar un vínculo

entre la anticoagulación profiláctica y el desarrollo de artrofibrosis secundaria a los consiguientes eventos hemorrágicos.

Profilaxis tromboembólica venosa y formación de hematomas: algunos autores han relacionado el uso de agentes anticoagulantes para la tromboprofilaxis del TEV con formación de hematoma⁽²¹³⁹⁾, mientras que otros han comparado las tasas de hematoma o eventos hemorrágicos entre pacientes que reciben diferentes regímenes quimioprofilácticos⁽²¹⁴⁰⁻²¹⁴⁴⁾. El hallazgo de hematoma o hemartrosis puede ser difícil de objetivar y diagnosticar consistentemente a través de los estudios. Cualquier relación entre estos y la tromboprofilaxis puede estar condicionada tanto por el agente utilizado como el procedimiento realizado. Por lo tanto, los resultados de los estudios no pueden generalizarse a otros procedimientos o fármacos. Estudios que comparan el uso de tromboprofilaxis con placebo o ninguna intervención proporcionan información sobre el efecto de la tromboprofilaxis sobre el riesgo de formación de hematoma/hemartrosis. Un metaanálisis de estudios que compararon heparina de bajo peso molecular (HBPM) con placebo para la profilaxis de trombosis después de una artroplastia total de cadera (ATC) demostró una reducción de la embolia pulmonar (EP) no mortal –odds ratio (OR) = 0,14; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,03-0,74; p = 0,029– a expensas de un mayor riesgo de formación de hematomas (7/147 o 4,76% en el grupo de HBPM y 0/149 en el grupo de placebo; p = 0,015)⁽²¹³⁹⁾. Sin embargo, los autores recomendaron precaución al interpretar los resultados informados con respecto a la formación de hematoma, ya que estas cifras se basaron en solo 2 estudios^(2137,2138). Kaye *et al.* aleatorizaron a 170 pacientes de bajo riesgo a someterse a una artroscopia de rodilla para recibir AAS (325 mg 1 vez al día durante 14 días) o ninguna intervención⁽²¹⁴⁵⁾. No hubo TEV registrado y hubo un caso de artrofibrosis, pero los autores no indicaron en qué grupo ocurrió esto. Otro ensayo controlado aleatorizado (ECA) prospectivo evaluó 76 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para recibir o no profilaxis con fondaparinux⁽²¹⁴⁶⁾. Curiosamente, no se dio información sobre si el “grupo de control no fondaparinux” recibió placebo, ningún tratamiento u otra alternativa anticoagulante. Un paciente sufrió necrosis de la herida y hematoma, y otro desarrolló un hematoma, ambos en el grupo de fondaparinux. No se realizaron otros estudios controlados con placebo identificados en el campo de la cirugía articular ortopédica y esto puede relacionarse con las implicaciones éticas de negar la profilaxis del TEV en la práctica moderna. Otros autores

han reportado la incidencia de lesiones en el sitio quirúrgico, hematoma o hemartrosis con otros agentes diferentes quimioprolifáticos. El ECA *RE-NOVATE* comparó 2 dosis diferentes de etexilato de dabigatrán (220 o 150 mg) con enoxaparina para tromboprolifaxis del TEV tras ATC en 3.494 pacientes⁽²¹⁴¹⁾. Se observó hematoma posterior al procedimiento en el 1% de los pacientes con dosis más altas de dabigatrán, el 3% de los pacientes con dosis más bajas de dabigatrán y el 2% de los pacientes con enoxaparina. Hubo ocho reintervenciones por sangrado. Los autores concluyeron que el dabigatrán oral era tan eficaz como la enoxaparina para reducir el riesgo de TEV, con un efecto similar en el perfil de seguridad.

Investigadores del programa RECORD agruparon los resultados de 4 ECA de fase III que compararon rivaroxabán con enoxaparina para la profilaxis del TEV después de ATC y artroplastia total de rodilla (ATR)⁽²¹⁴²⁾. La incidencia de hemartrosis y de hematoma excesivo de la herida fue similar en los 2 grupos. Un ECA de 900 ATR comparó la anticoagulación de rutina (4 semanas de enoxaparina) con la estratificación de riesgo y anticoagulación selectiva (con 4 semanas de AAS 325 mg 1 vez al día en pacientes de bajo riesgo o 2 semanas de enoxaparina seguidas de 2 semanas de AAS para pacientes de mayor riesgo). Los autores informaron hemartrosis en 6 de 706 ATC que recibieron HBPM y ninguna de 194 ATR recibiendo AAS⁽²¹⁴³⁾. Además, 8 ATR en el grupo de HBPM desarrollaron un hematoma subcutáneo con herida abierta, mientras que ninguno de la cohorte de AAS lo hizo. Pacientes que recibieron HBPM tenían 8 veces más probabilidades de sufrir complicaciones en la herida ($p = 0,0005$). Sin embargo, puede haber ocurrido sesgo de selección, ya que este fue un análisis secundario en un estudio principalmente diseñado para comparar diferentes agentes quimioprolifáticos. Un estudio retrospectivo de 917 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera comparó pacientes que recibieron profilaxis mecánica y 1 de los 3 agentes quimioprolifáticos (AAS, dextrano-40 o enoxaparina)⁽²¹⁴⁰⁾. No se observaron diferencias en la eficacia de la profilaxis tromboembólica, las complicaciones hemorrágicas o de la herida; sin embargo, el uso de enoxaparina (3,8%) estuvo asociado con un aumento significativo de hematoma ($p < 0,01$) en la herida en comparación con dextrano-40 (1,6%) y AAS (2,4%).

Estudios no comparativos han cuantificado el riesgo de hematoma por algunos agentes quimioprolifáticos^(2144,2147-2149). Lotke *et al.* informaron una tasa de reoperación del 0,3% (9 de 3.042) para hematoma después de ATR en pacientes que recibieron tromboprolifaxis con AAS (325 mg 2 veces

al día durante 6 semanas). Además, 8 rodillas se sometieron a aspiración con aguja por derrame postoperatorio o hematoma. Un estudio observacional multicéntrico prospectivo de 1.009 pacientes que recibieron tromboprolifaxis con bemparina después de ATC o ATR informó que el 16,1% (IC 95%: 13,8-18,5%) desarrolló hematoma en la herida quirúrgica, pero ninguno requirió reintervención u hospitalización prolongada. Hubo 13 casos de hemorragia mayor en el sitio quirúrgico, de los cuales 3 se relacionaron con hemartrosis articular. Los autores combinaron hematoma con hemartrosis para el análisis, por lo que no es posible determinar la verdadera tasa de formación de hematoma en este estudio⁽²¹⁴⁸⁾. Hosaka *et al.* revisaron retrospectivamente 935 ATR (454 recibieron fondaparinux y 481 enoxaparina)⁽²¹⁴⁴⁾ e informaron que el uso de fondaparinux resultó en hinchazón documentada de la rodilla ($p < 0,0005$) y hematoma subcutáneo de rodilla ($p = 0,035$) con más frecuencia que enoxaparina. Un estudio retrospectivo de 113 pacientes que recibieron ya sea enoxaparina o rivaroxabán para la profilaxis del TEV después de ATR no informó TEV en ninguno de los grupos, con un hematoma en el grupo manejado con rivaroxabán y ninguno en el grupo de enoxaparina⁽²¹⁴⁹⁾. Los autores de algunos informes de casos⁽²¹⁵⁰⁾ y series de casos limitadas⁽²¹⁵¹⁾ han atribuido hematoma postoperatorio al uso de anticoagulación profiláctica; sin embargo, no es posible sacar conclusiones de estos estudios.

En resumen, hay evidencia débil basada en una pequeña serie de 7 casos para sugerir que la tromboprolifaxis de HBPM después de la ATC puede estar asociada con la formación de hematomas⁽²¹³⁹⁾. Los ECA prospectivos han informado una eficacia e incidencia de formación de hematoma similares para enoxaparina en comparación con rivaroxabán⁽²¹⁴²⁾ y dabigatrán⁽²¹⁴¹⁾. Los datos de análisis secundarios en un ECA que no fue diseñado para comparar agentes quimioprolifáticos sugirieron que AAS puede estar asociado con una menor incidencia de complicaciones de la herida que la HBPM después de ATR⁽²¹⁴³⁾. Datos de un único estudio retrospectivo de cirugía de fractura de cadera sugieren que la enoxaparina puede estar asociada con un mayor índice de hematomas de la herida que AAS y dextrano-40⁽²¹⁴⁰⁾. Otro estudio retrospectivo informó una mayor incidencia de hematoma con tromboprolifaxis con fondaparinux en comparación con enoxaparina después de ATR⁽²¹⁴⁴⁾.

Artrofibrosis en el contexto de tromboprolifaxis o hematoma: en un estudio retrospectivo de casos y controles de 2.424 pacientes sometidos a RLCA,

Huleatt *et al.* informaron que los pacientes que sufren de hematoma postoperatorio que necesitaban evacuación estaban en 3,55 veces mayor riesgo de manipulación bajo anestesia (MBA) y/o lisis de adherencias (LA) por artrofibrosis⁽²¹⁵²⁾. Aunque estadísticamente significativo en el análisis univariante, esto no se mantuvo significativo en el análisis de regresión ajustado por factores de confusión. Los autores no discutieron el uso o no de agentes trombotrópicos en esta cohorte.

En una pequeña serie retrospectiva de 56 ATR con rigidez postoperatoria 13 pacientes habían sido tratados por TEV con dosis terapéuticas de HBPM. De ellos, 3 habían desarrollado hemartrosis que les impedía seguir los programas habituales de rehabilitación⁽²¹⁵³⁾. Los autores afirmaron que esto tiene alguna evidencia de que el tratamiento del TEV con HBPM podría predisponer a la artrofibrosis, pero no apoyaron esta afirmación con análisis estadístico, informaron de cuántos pacientes recibieron dosis terapéutica de HBPM sin desarrollar artrofibrosis o indicaron la incidencia de artrofibrosis con quimioprofilaxis.

Dos estudios correlacionaron el uso de agentes antitrombóticos específicos con riesgo de desarrollar artrofibrosis postoperatoriamente. Un estudio retrospectivo de 874 ATR informó que el riesgo de desarrollar artrofibrosis que requiere MBA fue del 9%, siendo del 8% para pacientes que reciben profilaxis con HBPM estándar y del 26% en aquellos que recibieron dosis terapéuticas de warfarina debido a tendencias previas a la creación de trombos u otras condiciones médicas ($p < 0,0001$). A pesar de encontrar otros predictores potenciales de artrofibrosis (p.ej., el género), los autores no realizaron análisis de regresión para tener en cuenta los factores de confusión.

Un estudio retrospectivo de una base de datos de seguros de 14.081 pacientes sometidos a RLCA identificó 191 pacientes que se sometieron a MBA o LA por artrofibrosis después de la cirugía⁽²¹⁵⁴⁾. Solo 499 pacientes (3,5%) recibieron profilaxis farmacológica en el postoperatorio. La tasa de MBA/LA fue más baja en el grupo sin trombotrópico (1,3%), seguido de los que reciben AAS (1,9%) y cualquier agente diferente al AAS (4,3%). El análisis de regresión confirmó un mayor riesgo de MBA/LA para la artrofibrosis (2,6 veces) después de RLCA para aquellos que tuvieron prescrito un agente trombotrópico que no sea AAS, en comparación con los pacientes que no recibieron trombotrópico ($p = 0,004$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre trombotrópico y AAS y cualquiera de los otros grupos.

En resumen, un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a RLCA mostró una relación

aparente entre el hematoma postoperatorio que requiere evacuación y el riesgo de MBA/LA, pero esto no fue estadísticamente significativo después de ajustar por factores de confusión. Dos series retrospectivas relativamente pequeñas han sugerido que la anticoagulación terapéutica puede estar asociada con un mayor riesgo de rigidez de la rodilla después de la ATR. Un gran estudio retrospectivo de una base de datos mostró una relación estadísticamente significativa entre la intervención para la artrofibrosis y la anticoagulación profiláctica con otros agentes que no sean AAS, en relación con los pacientes que no reciben trombotrópico.

Julian F. Maempel, Eustathios Kenanidis,
Nikolaos Milonakis, Eleftherios Tsiroidis

Referencias

- Haller JM, Holt DC, McFadden ML, Higgins TF, Kubiak EN. Arthrofibrosis of the knee following a fracture of the tibial plateau. *Bone Joint J*. 2015 Jan;97-B(1):109-14.
- Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Kremers WK, Stuart MJ, Krych AJ. Procedural intervention for arthrofibrosis after ACL reconstruction: trends over two decades. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Feb;25(2):532-7.
- Magit D, Wolff A, Sutton K, Medvecky MJ. Arthrofibrosis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007 Nov;15(11):682-94.
- Vezideridis PS, Goel DP, Shah AA, Sung SY, Warner JJP. Postarthroscopic arthrofibrosis of the shoulder. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2010 Sep;18(3):198-206.
- Mayr HO, Weig TG, Plitz W. Arthrofibrosis following ACL reconstruction—reasons and outcome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004 Oct;124(8):518-22.
- Onoda Y, Hagiwara Y, Ando A, Watanabe T, Chimoto E, Suda H, et al. Joint haemorrhage partly accelerated immobilization-induced synovial adhesions and capsular shortening in rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Nov;22(11):2874-83.
- Solimeno L, Luck J, Fondanesche C, McLaughlin P, Narayan P, Sabbour A, et al. Knee arthroplasty: when things go wrong. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(Suppl 4):105-11.
- Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelnyck KJ, Marti RK, Knipscheer HC, ten Cate H, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):28-32.
- Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):925-9.
- Tasker A, Harbord R, Bannister GC. Meta-analysis of low molecular weight heparin versus placebo in patients undergoing total hip replacement and post-operative morbidity and mortality since their introduction. *Hip Int*. 2010 Jan-Mar;20(1):64-74.
- Jeong GK, Gruson KI, Ego KA, Aaronoff GB, Karp AH, Zuckerman JD, Koval KJ. Thromboprophylaxis after hip fracture: evaluation of 3 pharmacologic agents. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007 Mar;36(3):135-40.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
- Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the compli-

cations of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Nov;94(11):1573-8.

2143. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013 Dec;28(10):1868-73.
2144. Hosaka K, Saito S, Ishii T, Sumino T, Ryu K, Suzuki G, et al. Safety of fondaparinux versus enoxaparin after TKA in Japanese patients. *Orthopedics.* 2013 Apr;36(4):e428-33.
2145. Kaye ID, Patel DN, Strauss EJ, Alaia MJ, Garofolo G, Martínez A, Jazrawi LM. Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroscopic Knee Surgery in a Low-Risk Population with the Use of Aspirin. A Randomized Trial. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2015 Dec;73(4):243-8.
2146. Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, Saitoh H, Kudoh D, Shimada Y. Prospective randomized controlled trial on the effect of fondaparinux sodium for prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):491-6.
2147. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Nov; 452(452):175-80.
2148. Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E; Bemiparin 6 Hours After Surgery Study Group. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Oct;127(8):665-70.
2149. Yen SH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed J.* 2014 Jul-Aug;37(4):199-204.
2150. Hannon MG, Lamont JG. Compartment syndrome due to massive leg hematoma after primary total hip arthroplasty: a previously unreported complication of fondaparinux. *J Arthroplasty.* 2012 Aug;27(7):1414.e9-11.
2151. Butt AJ, McCarthy T, Kelly IP, Glynn T, McCoy G. Sciatic nerve palsy secondary to postoperative haematoma in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Nov;87(11):1465-7.
2152. Huleatt J, Gottschalk M, Fraser K, Boden A, Dalwadi P, Xerogeanes J, Hammond K. Risk Factors for Manipulation Under Anesthesia and/or Lysis of Adhesions After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018 Sep 10;6(9):2325967118794490.
2153. Yercan HS, Sugun TS, Bussiere C, Ait Si Selmi T, Davies A, Neyret P. Stiffness after total knee arthroplasty: prevalence, management and outcomes. *Knee.* 2006 Mar;13(2):111-7.
2154. Qin C, Qin MM, Baker H, Shi LL, Strelzow J, Athiviraham A. Pharmacologic Thromboprophylaxis Other Than Aspirin Is Associated With Increased Risk for Procedural Intervention for Arthrofibrosis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy.* 2021 Feb;37(2):619-23.

Pregunta 91: ¿Tiene algún papel el tratamiento empírico de los pacientes con sospecha, pero no confirmación, de tromboembolismo venoso (TEV) en el periodo postoperatorio?

Respuesta/Recomendación: el tratamiento sistémico empírico con anticoagulación por sospecha de TEV en el postoperatorio solo debe ser iniciado cuando el diagnóstico oportuno basado en imágenes no puede ser realizado. El tratamiento temprano reduce la morbilidad asociada al riesgo de TEV. Sin embargo, el aumento del riesgo de sangrado con los agentes antitrombóticos también se

debe considerar. El inicio de la anticoagulación es, en última instancia, una decisión clínica y se debe realizar una evaluación integral de riesgos y beneficios basada en los factores del paciente.

Fuerza de la recomendación: baja.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,58%; en desacuerdo: 0,99%; abstención: 4,43% (consenso fuerte).

Justificación: la cirugía ortopédica mayor es un factor de riesgo clave para desarrollar TEV⁽²¹⁵⁵⁾. El riesgo de TEV depende del tipo de operación, la ubicación y los factores individuales del paciente⁽²¹⁵⁶⁾. Se estima que el riesgo acumulado de TEV sintomático a 35 días después de la cirugía de artroplastia total de cadera (ATC), artroplastia total de rodilla (ATR) y cirugía de fractura de cadera es del 4,3% en ausencia de profilaxis farmacológica⁽²¹⁵⁷⁾. Por lo tanto, un alto índice de sospecha de TEV en el periodo postoperatorio es primordial. El American College of Chest Physicians (ACCP) y el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) británico marcan unas directrices claras para la profilaxis del TEV^(2157,2158) y esto ha reducido la incidencia de TEV⁽²¹⁵⁹⁾ postoperatorio. El diagnóstico de TEV se basa en el juicio clínico en combinación con el uso de un sistema validado de probabilidad previa a la realización de una prueba y del dímero D para determinar si se requieren más pruebas adicionales⁽²¹⁵⁶⁾. El inicio de la medicación antitrombótica siempre debe sopesarse frente al riesgo de sangrado, particularmente en el postoperatorio⁽²¹⁶⁰⁾.

Se realizó una búsqueda bibliográfica para revisar la evidencia que evalúa el papel de iniciar el tratamiento empírico en caso de sospecha de TEV en pacientes ortopédicos intervenidos. Las directrices del ACCP aconsejan el inicio empírico de dosis terapéuticas de anticoagulación por sospecha de TEV aguda en casos en los que existe una sospecha clínica alta o sospecha intermedia clínica cuando hay un retraso esperado en el diagnóstico por imagen durante al menos 4 horas⁽²¹⁶¹⁾. En pacientes con baja sospecha clínica de TEV agudo, cuando se dispone de diagnóstico por imagen dentro de las 24 horas, el inicio de la anticoagulación terapéutica no se aconseja⁽²¹⁶¹⁾. Sin embargo, esta guía no se aplica a los pacientes después de una cirugía reciente que tienen un mayor riesgo de sangrado después de la operación y no hay recomendación específica en la guía para el tratamiento empírico de la sospecha de TEV en la fase postoperatoria, especialmente en el paciente ortopédico. El inicio temprano de la anticoagulación terapéutica en el contexto de una sospecha de TEV en el postoperatorio, por lo tanto, es una decisión clínica de riesgo-beneficio que debe ser llevada a cabo según el caso. Esto debe tomarse en consideración según

los resultados adversos asociados con la hemorragia frente al riesgo de complicaciones asociadas al TEV a corto y largo plazo^(2162,2163).

Estudios recientes han revisado los resultados asociados con el tratamiento empírico de la sospecha de TEV en ausencia de modalidades de diagnóstico por imágenes, como ecografía dúplex y angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC)⁽²¹⁶⁴⁻²¹⁶⁶⁾, aunque esto no fue específico del postoperatorio. Por ejemplo, Obi *et al.* esbozaron un protocolo basado en recomendaciones de expertos, con inicio de anticoagulación terapéutica basada en el estado del paciente crítico, evaluación de riesgos por la escala de Wells modificada y riesgo hemorrágico individual⁽²¹⁶⁶⁾. Este protocolo propugnaba el tratamiento empírico de sospecha de embolia pulmonar (EP) o trombosis venosa profunda (TVP) si hubo un retraso en la obtención de imágenes > 4 horas y > 24 horas, respectivamente⁽²¹⁶⁶⁾.

Este protocolo y las directrices del ACCP cuentan con el respaldo de datos de un estudio prospectivo de Imberti *et al.*, que no informó ningún evento adverso de EP o sangrado mayor en el seguimiento a corto plazo después de la administración inicial de una sola dosis terapéutica ajustada al peso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes de atención primaria con sospecha de TVP cuando no se dispuso de inmediato de un estudio de imagen de confirmación (dentro de 18 horas)⁽²¹⁶⁷⁾. Se informó un riesgo del 0,7% de complicaciones asociadas con TEV en un seguimiento de 3 meses⁽²¹⁶⁷⁾. Fronas *et al.* informan que el inicio de la dosis de tratamiento de rivaroxabán seguido del aplazamiento de la ecografía de compresión hasta 24 horas fue seguro en pacientes con sospecha de TVP en las extremidades inferiores (basado en evaluación clínica y un dímero D $\geq 0,5$ mg/L), sin episodios de sangrado mayor o complicaciones observadas a corto plazo con seguimiento de 48 horas después de la última dosis de anticoagulante oral de acción directa (ACOD)⁽²¹⁶²⁾. De igual forma, Siragusa *et al.* concluyeron que administrar una dosis de tratamiento de HBPM y retrasar la obtención de imágenes de confirmación hasta 72 horas en pacientes con una probabilidad previa a la prueba alta o una puntuación de probabilidad previa a la prueba moderada y el dímero D positivo era seguro⁽²¹⁶⁸⁾. No se registraron eventos hemorrágicos importantes en las 72 horas después de la derivación del paciente y se observó un riesgo del 1,2% de desarrollo de TEV a los 3 meses del seguimiento⁽²¹⁶⁸⁾. En un estudio de cohorte retrospectivo, Kim *et al.* no encontraron diferencia significativa en el sangrado mayor o menor, las tasas de transfusión o la duración de la estancia a los 3 meses de seguimiento en pacientes con fractura de cadera diagnosticados

preoperatoriamente de EP en relación con una cohorte de pacientes sin EP con sospecha de TEV⁽²¹⁶⁹⁾. Destaca que el 95,6% de la cohorte de EP recibió anticoagulación terapéutica después del procedimiento⁽²¹⁶⁹⁾, lo que sugiere que la terapia empírica perioperatoria en el tratamiento del TEV puede ser segura incluso si se recomienda la cirugía temprana.

Sin embargo, las tasas perioperatorias de hemorragia mayor y menor siguieron siendo significativas, del 21,1 y el 13,3%, respectivamente, a los 3 meses de seguimiento en la cohorte de EP⁽²¹⁶⁹⁾. De hecho, la proporción de pacientes sin EP a los que se administró anticoagulante terapéutico por sospecha de TEV antes de la operación no fue informada y puede haber confundido la comparación en este estudio. Bose *et al.* encontraron que la incidencia eventos de sangrado mayor, TEV recurrente y muerte en pacientes postoperatorios en los que se ha iniciado el tratamiento de la EP dentro de un periodo de 90 días fue del 12, el 4 y el 9%, respectivamente⁽²¹⁷⁰⁾, demostrando una clara asociación con mayor morbilidad. Como los signos clínicos de TEV pueden no ser fiables^(2171,2172), los médicos siempre deben tener en cuenta los diagnósticos alternativos que causan descompensación respiratoria, incluso en presencia de TEV confirmado por imagen. Se requieren más estudios para determinar si el aumento del riesgo de sangrado supera el beneficio del tratamiento precoz en casos de sospecha de TEV postoperatorio, teniendo en cuenta el tipo de operación, así como factores individuales del paciente.

Deepak Menon, Oussama Abcha,
Sofiene Kallel, Hemant Pandit

Referencias

2155. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):19-16.
2156. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffelli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg*. 2015 May-Jun;54(3):497-507.
2157. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
2158. NICE Pathways. Perioperative care overview. Available at: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/perioperative-care>.
2159. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
2160. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):231-9.

2161. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e419S-96S.
2162. Franas SG, Dahm AEA, Wik HS, Hørgensen CT, Gleditsch J, Raouf N, et al. Safety and feasibility of rivaroxaban in deferred workup of patients with suspected deep vein thrombosis. Blood Adv. 2020 Jun 9;4(11):2468-76.
2163. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. Med J Aust. 2019 Jun;210(11):516-24.
2164. Schaefer JK, Henke PK, Barnes GD. Managing suspected venous thromboembolism when a pandemic limits diagnostic testing. Thromb Res. 2020 Dec;196:213-4.
2165. American Society of Hematology. COVID-19 and Pulmonary Embolism. Available at: <https://www.hematology.org/443/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism>.
2166. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown S, Eliason JL, Arndt E, Henke PK. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Jul;8(4):526-34.
2167. Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, García D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. J Thromb Haemost. 2006 May;4(5):1037-41.
2168. Siragusa S, Anastasio R, Porta C, Falaschi F, Pirelli S, Palmieri P, et al. Deferment of objective assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism without increased risk of thrombosis: a practical approach based on the pretest clinical model, D-dimer testing, and the use of low-molecular-weight heparins. Arch Intern Med. 2004 Dec 13-27;164(22):2477-82.
2169. Kim HC, Park JH, Song JM, Hwang JJ, Hong SB, Oh YM, et al. Safety of early orthopedic surgery in patients with intermediate-/low- or low-risk pulmonary embolism. J Thorac Dis. 2020 Mar;12(3):232-9.
2170. Bose G, Gandara E, Carrier M, Erkens P, Rodger M, Wells P. Outcomes of Pulmonary Embolism In Surgical Patients: A Retrospective Cohort Study. Blood. 2010;116(21):3180.
2171. Mendelson J, Kumar M, Mukherjee V, Postelnicu R, Ward M, Steiger D, Dweck E. CT Pulmonary Angiography (CTPA) Frequently Identifies an Alternative Diagnosis in a Post-Orthopedic Population: A Retrospective Review of 372 Consecutive Orthopedic Patients Evaluated for Pulmonary Embolism (PE). Chest. 2016;150(4):1191A.
2172. Murphy CG, Moran DE, Gerstenmaier JF, Bruce-Brand R, O'Toole GC, O'Rourke SK, Heffernan EJ. Evaluation of the incidence of pulmonary embolus in the early postoperative period following cemented hemiarthroplasty. Hip Int. 2016 May 16;26(3):295-300.

Pregunta 92: ¿Cuál es el método más adecuado para monitorizar pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio confirmado?

Respuesta/Recomendación: aunque no está del todo claro si el TEV debe ser monitorizado después de la cirugía ortopédica, en pacientes seleccionados que sufren TEV debido a factores de riesgo persistentes, el método preferido debe ser una ecografía seriada con o sin cuantificación del dímero D sérico.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,67%; en desacuerdo: 6,37%; abstención: 1,96% (consenso fuerte).

Justificación: el TEV incluye 2 entidades clínicas, trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), y ocurre en 1 a 2 individuos por 1.000 cada año⁽²¹⁷³⁾. Los TEV pueden ser categorizados ampliamente como provocados o no provocados. El TEV es considerado provocado cuando se encuentra en conjunción con factores de riesgo temporales como cirugía o trauma y también ser provocado por los principales factores de riesgo persistentes como el cáncer⁽²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁸⁾, mientras que los no provocados son los que se producen en ausencia de factores de riesgo y sin una causa identificable⁽²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁷⁾. Aunque un paciente sometido a una cirugía ortopédica podría sufrir un TEV provocado secundario a una condición previa, es más probable que sufra un TEV provocado transitorio en relación con el evento quirúrgico.

Inicialmente, el tratamiento de un TEV provocado por un factor temporal de riesgo como la cirugía debe recibir un curso limitado de anticoagulación^(2179,2180). En este caso, las pautas de la American Society of Hematology (ASH) sugieren con una fuerza moderada que, después de 3 a 6 meses de tratamiento, la anticoagulación debe detenerse⁽²¹⁷⁹⁾. Literatura sustancial ha informado el bajo riesgo de recurrencia de un TEV provocado⁽²¹⁸¹⁻²¹⁸⁶⁾. En este escenario, la necesidad de monitorizar a los pacientes durante o después del tratamiento no está del todo clara. Esto debe estar de acuerdo con el riesgo de recurrencia del TEV, que puede ocurrir en el 1-3% de los pacientes⁽²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁷⁾ después de la eliminación del factor provocador. Sin embargo, cuando el TEV es sin provocación, el riesgo acumulativo de recurrencia alcanza el 10-30% a los 2 y 10 años, respectivamente^(2174-2177,2187).

El seguimiento de pacientes con TEV provocado por factores de riesgo transitorios no se requiere después de la finalización del tratamiento primario debido al riesgo improbable de recurrencia de TEV en estos individuos⁽²¹⁷⁹⁾. No está claro si la misma condición en TEV provocado por factores de riesgo crónicos como cáncer activo, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos autoinmunes, infecciones crónicas e inmovilidad crónica, necesariamente deban estar anticoagulados y, con ello, un control más estrecho del TEV⁽²¹⁸⁸⁻²¹⁹²⁾. La tercera condición sería un TEV no provocado.

Los niveles séricos de dímero D se prueban fácilmente y han demostrado ser eficaces en la evaluación de la trombosis residual después de TEV provocado por ortopedia⁽²¹⁹⁰⁾ y procedimien-

tos no ortopédicos⁽²¹⁹³⁻²¹⁹⁵⁾. A pesar de tener baja especificidad, son considerados útiles para excluir diagnósticos por sus altos valores predictivos negativos para TVP y EP^(2188,2196,2197). Sin embargo, por sí mismos no son una herramienta infalible y deben ser acompañados de estudios de imagen para confirmar la presencia de TEV. Kumagai *et al.*⁽²¹⁹⁰⁾ informaron que el dímero D combinado con la detección con ecografía en pacientes con lesión de la médula espinal aguda (factor de riesgo persistente) mejoró la detección del TEV, incluida la EP, en comparación con la detección del dímero D solo.

Además, es importante enfatizar que la evidencia no es sustentable al proponer un punto de corte o el momento ideal para medir los niveles de dímero D postoperatorios. En un ensayo aleatorio, Palareti *et al.*⁽²¹⁹⁸⁾ incluyeron a 223 personas con un dímero D elevado 1 mes después de completar de 3 a 6 meses de anticoagulación. En este estudio, los participantes fueron asignados al azar a suspender la anticoagulación o continuarla hasta durante 18 meses. Descubrieron que los pacientes con un nivel anormal de dímero D 1 mes después de la interrupción de la anticoagulación tuvieron una incidencia significativa de TEV recurrente, que se reduce por la reanudación de la anticoagulación. La ecografía es un procedimiento menos invasivo que, además de la capacidad de monitorización, también podría diagnosticar TEV recurrente en pacientes seleccionados. Prandoni *et al.* realizaron un ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia de adaptar la duración de la anticoagulación basada en la recanalización o la persistencia de la trombosis venosa residual determinada por ecografía⁽²¹⁸⁹⁾. Sus criterios para una vena recanalizada fueron una trombosis venosa de 2 mm de diámetro con sonda de compresión o 3 mm de diámetro en 2 exámenes consecutivos. Los participantes asignados al azar a la ecografía recibieron anticoagulación durante un promedio de 4 a 5 meses más que los individuos asignados al azar al grupo de control. En consecuencia, los investigadores observaron una reducción no significativa del riesgo de EP en el grupo de intervención. Desafortunadamente, este método depende del operador y el principal problema en extrapolar estos datos a la práctica clínica es el criterio para determinar la recanalización de una vena trombosada, que puede variar de un observador a otro. Además, los criterios ecográficos para cuantificar la trombosis venosa residual no son utilizados ampliamente.

El panel de la guía de la ASH proporciona una recomendación condicional contra el uso rutinario de cualquiera de estas modalidades para todos los pacientes con TEV, pero reconoce la utilidad poten-

cial de 1 (o más) de estos enfoques para la gestión de pacientes seleccionados⁽²¹⁷⁹⁾. Estamos de acuerdo con la inclinación subjetiva a la ecografía en serie debido a su capacidad inherente para confirmar el TEV potencialmente sospechoso. Sin embargo, la falta de fuerza de la evidencia en relación con este tema no nos permite recomendar uno sobre el otro.

Agustín García-Mansilla, Fernando Holc, Martin Buttaró

Referencias

2173. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74.
2174. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69;3069a-3069k. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14;36(39):2642.
2175. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1794-801.
2176. Ageno W, Farjat A, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 Feb 20;5(2):326-41.
2177. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 Jul;14(7):1480-3.
2178. Brownson KE, Brahmandam A, Huynh N, Reynolds J, Fares WH, Lee AJ, et al. Characteristics of provoked deep venous thrombosis in a tertiary care center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Jul;5(4):477-84.
2179. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693-738.
2180. Weitz JI, Chan NC. Long-Term Management of Venous Thromboembolism: Lessons from EINSTEIN CHOICE and Other Extension Trials. *Thromb Haemost.* 2019 May;119(5):689-94.
2181. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Talliani MR, Miccio M, et al.; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 1;139(1):19-25.
2182. Belcaro G, Laurusca G, Cesarone MR, De Sanctis MT. Prophylaxis of recurrent deep venous thrombosis. A randomized, prospective study using indobufen and graduated elastic compression stockings. *Angiology.* 1993 Sep;44(9):695-9.
2183. Couturaud F, Sánchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al.; PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jul 7;314(1):31-40.
2184. Fischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S; AU-REC-FVIII investigators. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Ann Hematol.* 2009 May;88(5):485-90.
2185. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi Med J.* 2004 Jul;25(7):848-51.

2186. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand*. 1985;217(5):547-52.
2187. Boutilier F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011 May 24;342:d3036.
2188. Ageno W, Cosmi B, Ghirarduzzi A, Santoro R, Bucherini E, Poli D, et al. The negative predictive value of D-dimer on the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with multiple previous events: a prospective cohort study (the PROLONG PLUS study). *Am J Hematol*. 2012 Jul;87(7):713-5.
2189. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al.; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):577-85.
2190. Kumagai G, Wada K, Kudo H, Asari T, Ichikawa N, Ishibashi Y. D-dimer monitoring combined with ultrasonography improves screening for asymptomatic venous thromboembolism in acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2020 May;43(3):353-7.
2191. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med*. 2014 Jan;25(1):25-30.
2192. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1250-64.
2193. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*. 2002 Jan;87(1):7-12.
2194. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 7;149(7):481-90;W94.
2195. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, Oosterwijk FL, Huisman MV. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2009 Apr;7(4):611-8.
2196. Yamashita Y, Wada H, Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. *Intern Med*. 2014;53(5):413-9.
2197. Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1256-60.
2198. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al.; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1780-9.

Pregunta 93: ¿Debería la rehabilitación postoperatoria de un paciente con embolia pulmonar (EP) confirmada ser modificada?

Respuesta/Recomendación: después de una cirugía ortopédica, cuando se ha diagnosticado EP y el paciente está terapéuticamente anticoagulado, la rehabilitación postoperatoria debe proceder sin

demora. En pacientes que tienen EP de riesgo alto/intermedio, la rehabilitación no solo debe abordar la recuperación de la función del área operada, sino que también debe incluir el entrenamiento respiratorio y el ejercicio aeróbico monitorizado para aumentar gradualmente la capacidad funcional pulmonar y la calidad de vida del paciente. Se hace esta recomendación en ausencia de evidencia de que un programa de rehabilitación o movilización temprana esté asociado con un mayor riesgo de eventos adversos (a saber, EP recurrente o sangrado) y que existan claros beneficios establecidos para la rehabilitación. Reconocemos que algunos pacientes que tienen EP pueden tener mala tolerancia cardiopulmonar u otras complicaciones médicas y, para estos pacientes, el régimen de ejercicio debe modificarse en función de los síntomas.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 97,55%; en desacuerdo: 0,49%; abstención: 1,96% (consenso fuerte).

Justificación: la rehabilitación posprocedimientos ortopédicos (p.ej., artroplastia total de cadera o rodilla) tiene como objetivo maximizar la función y la independencia de los pacientes, y es un paso esencial en el camino de la recuperación. Consiste en ejercicios para mejorar el rango de movimiento y la fuerza articular, entrenamiento de transferencia, educación de la marcha e instrucciones sobre cómo optimizar las actividades de la vida diaria. Estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica han mostrado consistentemente efectos beneficiosos del ejercicio sobre los resultados funcionales, métricas de calidad de vida, resultados de dolor, acortar la duración de la estancia y prevenir complicaciones postoperatorias⁽²¹⁹⁹⁾. En la práctica actual, se recomienda que la rehabilitación comience lo antes posible después de toda cirugía ortopédica^(2200,2201). Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar complicaciones postoperatorias, incluida la EP, que pueden incitar incorrectamente a los equipos de atención médica a considerar retrasar la rehabilitación y extender el reposo en cama debido a preocupaciones sobre la EP recurrente, particularmente la EP fatal y sangrado mientras se recibe anticoagulación.

Pacientes diagnosticados con EP tras cirugía ortopédica frecuentemente tienen una estancia hospitalaria prolongada y un mayor periodo de rehabilitación. Sin embargo, hay una falta de ensayos aleatorizados o estudios observacionales de alta calidad para informar sobre el momento y la intensidad óptimos de la rehabilitación en pacientes que tienen EP después de una cirugía ortopédica y si estos pacientes se beneficiarían de

la rehabilitación cardiopulmonar a largo plazo. Un estudio revisó retrospectivamente a 325 pacientes que tuvieron una fractura de cadera y midió la duración de la estancia, la escala de depresión geriátrica, el índice de Barthel modificado y la puntuación de la escala de Berg, así como la velocidad de la marcha de 10 metros de sus pacientes después de la operación. Fueron diagnosticados con síntomas de tromboembolismo venoso (TEV) 15 pacientes: 6 casos de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática, 4 casos de EP sintomática y 5 casos de TVP asintomática. Los pacientes que tenían TEV sintomático tuvieron una duración significativamente más prolongada del tiempo de estancia ($p = 0,012$). Curiosamente, en el momento del alta, no había diferencias estadísticamente significativas entre los casos de TEV y los casos sin TEV con respecto a otras medidas de resultado. La duración de la fisioterapia entre los 2 grupos fue similar. Pero debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se disponía de información sobre el protocolo exacto de rehabilitación para los 2 grupos mencionados⁽²²⁰²⁾.

En ausencia de evidencia de alta calidad en el entorno ortopédico, examinamos el riesgo potencial de la movilización temprana y la rehabilitación cardiopulmonar en cualquier paciente que tuvo una EP (independientemente de su asociación con cirugía ortopédica). Las consideraciones a tomar en cuenta en pacientes que tienen diagnóstico de EP incluyen el riesgo de progresión a un evento fatal, el riesgo de sangrado durante la terapia anticoagulante y, en ocasiones, pobre tolerancia cardiopulmonar, que puede afectar la adherencia a un programa de ejercicio. Se cree que la anticoagulación terapéutica reduce el riesgo de recurrencia de EP, pero aumenta el riesgo de sangrado. Para los casos de EP de bajo riesgo, se recomienda el alta temprana⁽²²⁰³⁾. Un ensayo clínico aleatorizado evaluó el efecto del ejercicio de rehabilitación ambulatorio en la EP aguda en pacientes de bajo riesgo. Durante su seguimiento promedio de 6 meses, no observaron algún beneficio adicional de la rehabilitación ambulatoria en estos pacientes⁽²²⁰⁴⁾.

En cuanto a los casos de EP de riesgo intermedio/alto, un estudio prospectivo manejó 23 pacientes con EP con rehabilitación de 3 fases (fase 1 en el hospital iniciada dentro de los 28 días posteriores al diagnóstico de EP, las fases 2 y 3 podían realizarse en el hospital/ámbito ambulatorio). Alrededor del 8,7% de sus pacientes tenían EP de bajo riesgo, el 69,9% de ellos tuvieron una EP submasiva (EP aguda sin hipotensión sistémica) y el 21,7% de sus casos tenían una EP masiva. Descubrieron que la rehabilitación estaba asociada con una mejora de la calidad de vida y de la capacidad funcional. Durante

su seguimiento de 6 meses, solo existió un caso de recurrencia de TVP y se observó un caso de sangrado⁽²²⁰⁵⁾. En un estudio retrospectivo, un programa de rehabilitación aguda hospitalaria (dentro de las 2 semanas posteriores a la EP), que incluye el entrenamiento respiratorio y el ejercicio aeróbico monitorizado por la frecuencia cardíaca, fue aplicado en 422 pacientes. Durante su programa de rehabilitación de 3 semanas, ocurrieron 3 casos de sangrado y solo uno de ellos fue clínicamente relevante⁽²²⁰⁶⁾. En un estudio prospectivo de 70 pacientes que cursaban con EP, una rehabilitación hospitalaria similar se asoció con un 2,8% de sangrado, un 1,4% de EP recién diagnosticada y un 5,7% de muerte en su periodo de seguimiento de 12 meses⁽²²⁰⁷⁾. En un ensayo con una pequeña muestra clínica controlada (incluidos 6 casos de EP en el grupo de intervención y 5 casos de EP en el grupo control), Lakoski *et al.* utilizaron un programa de rehabilitación ambulatorio para pacientes con EP subaguda (≥ 6 semanas y < 3 meses desde la lesión). Demostraron que el programa se asoció con un aumento de la condición física y una pérdida de peso insignificante de los participantes, sin observar ningún evento adverso asociado⁽²²⁰⁸⁾. Otro estudio siguió prospectivamente a pacientes con EP tratados con rehabilitación pulmonar ambulatoria (periodo medio de seguimiento de 39 meses). La rehabilitación se inició en un periodo medio de 19 semanas después del evento de EP aguda. Observaron que, si bien la rehabilitación no condujo a ningún evento adverso, se asoció con una mejora significativa en la prueba de caminata de 6 minutos⁽²²⁰⁹⁾. Además, una revisión sistemática de estudios en su mayoría observacionales ha informado consistentemente que la movilización temprana en pacientes que tienen EP aguda o TVP se asoció con una disminución de la EP recurrente, TVP nueva/progresiva y no aumentó el riesgo de EP recurrente o sangrado^(2210,2211). En consecuencia, la evidencia actual en pacientes con EP no respalda la preocupación de que un programa temprano de movilidad y/o ejercicio dentro de 1 o 2 semanas después de la EP aumente el riesgo de eventos adversos.

En cuanto a la EP crónica, hay 2 ensayos clínicos que estudiaron pacientes con EP crónica que tienen hipertensión pulmonar estable^(2212,2213), demostrando que los programas de rehabilitación de pacientes hospitalizados monitorizados de cerca pueden mejorar la clase funcional y la capacidad de ejercicio según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, en un estudio comunicaron síncope/presíncope en el 4,4% de los pacientes⁽²²¹³⁾. Reconocemos que existe heterogeneidad en la gravedad de la EP y algunos pacientes que tienen

disfunción severa del ventrículo derecho, tensión e intolerancia cardiopulmonar con síntomas graves pueden requerir un programa de rehabilitación modificado basado en los síntomas. Finalmente, para minimizar el riesgo y las consecuencias de caídas en pacientes en terapia anticoagulante, también sugerimos la evaluación del riesgo de caídas, evaluando la capacidad máxima de ejercicio antes de comenzar la rehabilitación, el control de los signos vitales, incluida la frecuencia cardíaca y la saturación de O₂ durante la rehabilitación, y la implementación de (ya sea en pacientes hospitalizados o ambulatorios) programas de rehabilitación para la minimización de los daños.

En resumen, hay una falta de evidencia que oriente el momento óptimo y la intensidad de la rehabilitación en los pacientes diagnosticados con una EP después de la cirugía ortopédica. En ausencia de evidencia que sugiera daño, sugerimos que la movilización y la rehabilitación postoperatoria procedan tan rápido como lo permita el estado cardiopulmonar del paciente.

Noel Chan, Dina Brooks, David Beverland

Referencias

2199. Ibrahim MS, Khan MA, Nizam I, Haddad FS. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: an evidence-based review. *BMC Med.* 2013 Feb 13;11:37.
2200. McGrory BJ, Weber KL, Jevsevar DS, Sevarino K. Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Aug;24(8):e87-93.
2201. Rees HW. Management of Osteoarthritis of the Hip. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020 Apr 1;28(7):e288-91.
2202. Lee YK, Choi YH, Ha YC, Lim JY, Koo KH. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? *Yonsei Med J.* 2013 Jul;54(4):1015-9.
2203. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69;3069a-3069k. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14;36(39):2642.
2204. Rolving N, Brocki BC, Bloch-Nielsen JR, Larsen TB, Jensen FL, Mikkelsen HR, et al. Effect of a Physiotherapist-Guided Home-Based Exercise Intervention on Physical Capacity and Patient-Reported Outcomes Among Patients With Acute Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e200064.
2205. Cires-Drouet RS, Mayorga-Carlin M, Toursavakohi S, White R, Redding E, Durham F, et al. Safety of exercise therapy after acute pulmonary embolism. *Phlebology.* 2020 Dec;35(10):824-32.
2206. Noack F, Schmidt B, Amoury M, Stoevesandt D, Gielen S, Pflumbaum B, et al. Feasibility and safety of rehabilitation after venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Jul 13;11:397-401.
2207. Amoury M, Noack F, Kleeberg K, Stoevesandt D, Lehnigk B, Bethge S, et al. Prognosis of patients with pulmonary embolism after rehabilitation. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 Aug 30;14:183-7.

2208. Lakoski SG, Savage PD, Berkman AM, Penalosa L, Crocker A, Ades PA, et al. The safety and efficacy of early-initiation exercise training after acute venous thromboembolism: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1238-44.
2209. Nopp S, Klok FA, Moik F, Petrovic M, Derka I, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Persisting Symptoms after Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2020 Jun 10;9(6):E1811.
2210. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol.* 2009 Sep 11;137(1):37-41.
2211. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4):e0121388.
2212. Merelles D, Ehken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Oct 3;114(14):1482-9.
2213. Grünig E, Lichtblau M, Ehken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012 Jul;40(1):84-92.

Pregunta 94: ¿Debe ser modificada la rehabilitación postoperatoria de los pacientes que tienen trombosis venosa profunda (TVP) sintomática confirmada?

Respuesta/Recomendación: no hay evidencia para apoyar la modificación o el cambio del protocolo de rehabilitación postoperatoria de un paciente con tromboembolismo venoso (TEV) sintomático.

Fuerza de la recomendación: fuerte.

Voto de los delegados: de acuerdo: 95,61%; en desacuerdo: 1,95%; abstención: 2,44% (consenso fuerte).

Justificación: los pacientes que se someten a cirugía ortopédica están en riesgo de TEV⁽²²¹⁴⁻²²²¹⁾. La rehabilitación, incluida la deambulación temprana, son de suma importancia para prevenir el TEV^(2222,2223). Incluso con trombopprofilaxis multimodal, algunos pacientes sometidos a cirugía ortopédica aún pueden desarrollar TEV⁽²²²⁴⁻²²²⁶⁾. Existe preocupación clínica de que la deambulación de un paciente con TEV sintomática puede resultar en el desalojo y la propagación de la TVP a los pulmones y el potencial de una embolia pulmonar (EP) fatal. Por lo tanto, la cuestión de si el protocolo de rehabilitación postoperatorio, incluida la deambulación temprana en pacientes con TEV sintomáticos, debe cambiarse o no se ha planteado. Para abordar este último problema, llevamos a cabo una extensa búsqueda en la literatura e identificamos 544 artículos relacionados con este tema. De estos, se identifica

ron 275 estudios de Medline/PubMed; 237 de Embase; 9 de la Biblioteca Cochrane; y 23 de una búsqueda a mano. La revisión detallada de estos documentos no reveló alguna evidencia que sugiera que la rehabilitación postoperatoria de los pacientes con TEV sintomático deba ser alterada.

Yong-Han Cha, Yavuz Saglam, Jun-Il Yoo, Kyung-Hoi Koo

Referencias

2214. Born TR, Engasser WM, King AH, Krych AJ, Dahm DL, Levy BA, Stuart MJ. Low frequency of symptomatic venous thromboembolism after multiligamentous knee reconstruction with thromboprophylaxis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Sep;472(9):2705-11.
2215. Schick CW, Westermann RW, Gao Y, Wolf BR; ACCESS Group. Thromboembolism Following Shoulder Arthroscopy: A Retrospective Review. *Orthop J Sports Med*. 2014 Nov 24;2(11):2325967114559506.
2216. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-4.e1.
2217. Raksin PB, Harrop JS, Anderson PA, Arnold PM, Chi JH, Dailey AT, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment of Patients With Thoracolumbar Spine Trauma: Prophylaxis and Treatment of Thromboembolic Events. *Neurosurgery*. 2019 Jan 1;84(1):E39-42.
2218. Grossfeld A, Dekel S, Lerman Y, Sherman S, Atzmony L, Salai M, Justo D. Symptomatic venous thromboembolism in elderly patients following major orthopedic surgery of the lower limb is associated with elevated vitamin B12 serum levels. *Clin Biochem*. 2013 Jan;46(1-2):54-8.
2219. Lee YK, Choi YH, Ha YC, Lim JY, Koo KH. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? *Yonsei Med J*. 2013 Jul;54(4):1015-9.
2220. Reynolds AW, Garay M, Lynch S, Black KP, Gallo RA. Incidence of Venous Thromboembolism following Knee Arthroscopy: Effectiveness of a Risk-Based Stratified Chemoprophylaxis Protocol. *J Knee Surg*. 2020 Aug 31.
2221. Saragas NP, Ferrao PN. The incidence of venous thromboembolism in patients undergoing surgery for acute Achilles tendon ruptures. *Foot Ankle Surg*. 2011 Dec;17(4):263-5.
2222. Pearce EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollar J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Mar;89(3):316-22.
2223. Windisch C, Kolb W, Kolb K, Grützner P, Venbrocks R, Anders J. Pneumatic compression with foot pumps facilitates early post-operative mobilisation in total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011 Jul;35(7):995-1000.
2224. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Dec;89(12):2648-57.
2225. Harrison-Brown M, Scholes C, Douglas SL, Farah SB, Kerr D, Kohan L. Multimodal thromboprophylaxis in low-risk patients undergoing lower limb arthroplasty: A retrospective observational cohort analysis of 1400 patients with ultrasound screening. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020926790.
2226. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin XL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2019 Oct;6(10):e530-9.

Pregunta 95: ¿Tiene algún papel la trombólisis en el manejo de los pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) postoperatorio?

Respuesta/Recomendación: a pesar de la falta de evidencia en la literatura para establecer un papel para la trombólisis en pacientes con TEV postoperatorio, existe un papel potencial para la trombólisis entre pacientes seleccionados. Se debe considerar la trombólisis, con atención al sangrado iatrogénico y al riesgo de hematoma, entre los tratamientos postoperatorios a pacientes en las siguientes circunstancias:

1. Extremidad con riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) con isquemia aguda de las extremidades (p.ej., flegmasia cerúlea dolens).
2. Para pacientes seleccionados con bajo riesgo de sangrado con TVP sintomática que afecta a las venas iliofemorales y en mayor riesgo de síndrome posttrombótico (SPT) grave.

Fuerza de la recomendación: consenso.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,50%; en desacuerdo: 3,00%; abstención: 5,50% (consenso fuerte).

Justificación: el tratamiento del TEV ha experimentado avances con la introducción de nuevos anticoagulantes a lo largo de los años. Sin embargo, a pesar de las nuevas modalidades terapéuticas, los estudios han informado que hasta el 60% de los pacientes con TEV padecen SPT, con hasta un 10% que sufre SPT grave⁽²²²⁷⁾. El SPT es una condición debilitante crónica que resulta de la disolución incompleta del coágulo que causa obstrucción venosa y reflujo valvular, que conduce a hipertensión venosa^(2228,2229). Esto, a su vez, pueden provocar inflamación de las extremidades, dolor, pigmentación y desarrollo de úlceras venosas. Existe alguna evidencia de que la trombólisis reduce el riesgo de desarrollar SPT en pacientes con TEV, mejorando así la calidad de vida^(2230,2231). Los objetivos de la trombólisis en el TEV agudo son reducir la carga del trombo, restaurar la permeabilidad de la vena y prevenir así la congestión venosa⁽²²³⁰⁾. Las opciones para la eliminación del trombo incluyen:

1. Trombólisis sistémica: los pacientes reciben infusión de agentes trombolíticos que dan como resultado la lisis del coágulo. Los agentes comúnmente utilizados incluyen estreptocinasa, urocinasa y alteplasa⁽²²³²⁾.
2. Trombólisis dirigida por catéter (TDC): administración de un fármaco trombolítico a través de un orificio lateral con un catéter múltiple colocado directamente en la vena

trombosada⁽²²³³⁾. Resulta en una trombólisis más dirigida y se utiliza principalmente para la TVP sola.

3. TDC farmacomecánica (TDCF): procedimientos que combinan el uso de una infusión de líticos para trombólisis con dispositivos adyuvantes basados en catéter para promover la extracción mecánica del trombo⁽²²³³⁾. Los procedimientos adyuvantes incluyen el globo de maceración, la aspiración con catéter, la trombectomía por succión, la venoplastia transluminal percutánea con balón, la colocación de *stent*, la ecografía intravascular o alguna combinación de estos. Algunas de las nuevas tecnologías utilizan exclusivamente la trombectomía mecánica, por lo que reducen la necesidad de agentes líticos y teóricamente reducen el riesgo de sangrado.

Como el efecto de la trombólisis es eliminar los coágulos de sangre, la principal preocupación con el tratamiento trombolítico en todos los pacientes, especialmente en el postoperatorio, es el sangrado mayor. Los pacientes deben ser estratificados por riesgo para determinar quiénes probablemente se beneficiarían del tratamiento invasivo. Entre los factores que los médicos deben considerar son:

- Riesgo estimado de sangrado.
- Gravedad clínica de la TVP.
- Extensión anatómica de la TVP.
- Evaluación médica general, incluida la esperanza de vida, la capacidad ambulatoria basal y las comorbilidades.

Hasta la fecha, se han realizado 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) examinando la efectividad de las estrategias de eliminación temprana de trombos:

- *TORPEDO (Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion)*⁽²²³⁴⁾.
- *CaVENT (Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis)*⁽²²³⁵⁾.
- *ATTRACT (Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis)*⁽²²³⁶⁾.
- *CAVA (CAtheter Versus Anticoagulation Alone for Acute Primary Iliofemoral DVT)*⁽²²³⁷⁾.

Los ECA compararon la anticoagulación sola como opción estándar de tratamiento *versus* TDC (*CaVENT* y *TORPEDO*), TDCF (*ATTRACT*) o TDC acelerado por ecografía (*CAVA*). Los resultados importantes de estos ensayos se resumen:

1. Tasas de SPT: los ensayos *CaVENT* y *TORPEDO* informaron una reducción significativa

en la incidencia de SPT, pero los ensayos *ATTRACT* y *CAVA* no detectan una diferencia significativa en las tasas de SPT entre el grupo de intervención y el de control, aunque el ensayo *ATTRACT* informó una reducción significativa en SPT moderado-grave a los 24 meses.

2. Sangrado mayor: los investigadores de *CaVENT*, *ATTRACT* y *CAVA* informaron una mayor incidencia de sangrado mayor en los grupos de intervención comparados con los grupos de control. Los investigadores del ensayo *TORPEDO* no observaron esto en su estudio y postularon que podría deberse a las dosis más bajas de activador tisular del plasminógeno (*tissue plasminogen activator* -tPA-) y de heparina utilizados en comparación con otros estudios.
3. TEV recurrente: la incidencia de TEV recurrente fue reducida significativamente en el ensayo *TORPEDO* y este beneficio se extendió más allá de 2,5 años; sin embargo, el ensayo *ATTRACT* no informó diferencias en las tasas de recurrencia de TEV a los 2 años de seguimiento.
4. Calidad de vida: los ensayos *ATTRACT*, *CaVENT* y *CAVA* no informaron una diferencia significativa en las puntuaciones de calidad de vida entre los 2 grupos. Comprenderablemente, los pacientes que tenían SPT más grave informaron peores puntuaciones de calidad de vida.

Un metaanálisis actualizado de Broderick *et al.*⁽²²³¹⁾, que compara las estrategias trombolíticas con la anticoagulación estándar para TVP aguda del miembro inferior, revisó 19 estudios controlados aleatorios con 1.943 participantes. Las estrategias trombolíticas incluían tratamientos sistémicos, locorreccionales y TDC. La trombólisis completa ocurrió con más frecuencia en el grupo de trombólisis al principio y seguimiento intermedio, y no se encontraron diferencias entre los tratamientos de trombólisis en cualquier momento. El grupo de trombólisis tuvo un aumento de las complicaciones hemorrágicas en comparación con la anticoagulación sola (6,7 frente a 2,2%), pero no hubo diferencias entre los diferentes tratamientos de trombólisis. Es importante señalar que estos 4 ensayos y el metaanálisis reciente excluyen específicamente a todos los pacientes postoperatorios, lo que limita la aplicabilidad a los pacientes ortopédicos postoperatorios. Sin embargo, la cirugía reciente generalmente no se considera una contraindicación absoluta para la trombólisis y es apropiada en el contexto de isquemia activa o de alto riesgo en las extremidades.

Revisando la literatura disponible sobre trombó-
lisis, las directrices de práctica clínica de 2021 de la
European Society for Vascular Surgery (ESVS) sobre
el tratamiento del TEV resumen por consenso que
las terapias trombolíticas deben limitarse a los pa-
cientes con el mayor riesgo de desarrollar SPT (es
decir, carga extensa de coágulos, incluyendo el nivel
iliofemoral), con una alta probabilidad de éxito de
la técnica (es decir, dentro de las 2 semanas del in-
icio y sin lesiones posttrombóticas evidentes) y con
bajo riesgo de hemorragia⁽²²³³⁾. Las directrices para
el manejo de estos pacientes de la American Society
of Hematology (ASH) de 2020⁽²²³⁸⁾ recomendaron de
manera similar que la trombólisis debe ser limitada
a pacientes con TVP proximal (venas iliofemorales),
extremidades con flegmasia cerúlea *dolens* amena-
zante y embolia pulmonar (EP) con compromiso
hemodinámico y enfermedad cardiopulmonar con-
comitante (EP submasiva). Además, debido a una
certeza baja en la evidencia del efecto, se considera
TDC superior a la trombólisis sistémica para la TVP
extensa⁽²²³⁸⁾. La revisión excluyó específicamente a
los pacientes postoperatorios.

Azlin A. Abbas, Chee Ken Chan, Cihan Ay, Mikel Sadek

Referencias

2227. Sharma N, Bedi VS, Agarwal S, Yadav A, Satwik A, Agarwal D, et al. A comparison of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone in the prevention of postthrombotic syndrome following acute lower limb deep-vein thrombosis. *Indian J Vasc Endovasc Surg*. 2019;6(4):248-55.
2228. Tang A, Lakhter V, Zack CJ, Comerota AJ, Shah N, Zhao H, Bashir R. Contemporary nationwide trends and in-hospital outcomes of adjunctive stenting in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan;9(1):62-72.e1.
2229. Abd El-Mabood ESA, Sorour WA. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: does catheter-directed thrombolysis affect outcomes? *Egypt J Surg*. 2020;39(2):325-37.
2230. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):68-80.
2231. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 19;(1):CD002783.
2232. Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P T*. 2016 Dec;41(12):770-5.
2233. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al.; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82.
2234. Sharifi M, Bay C, Mehdi pour M, Sharifi J; TORPEDO Investigators. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovascular Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther*. 2012 Apr;19(2):273-80.
2235. Haig Y, Enden T, Grotta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al.; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after cath-

eter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e64-71.

2236. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al.; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2240-52.
2237. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWPK, Strijkers RHW, de Smet AAEA, Tick LW, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):e40-9.
2238. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.

Pregunta 96: En caso de pacientes con antecedentes de COVID-19 que requieran someterse a procedimientos ortopédicos ¿hay un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)? Si es así, ¿debería su pauta de anticoagulación postoperatoria ser modificada?

Respuesta/Recomendación: en general se sabe que el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, COVID-19) predispone a las personas a un mayor riesgo de tromboembolismo. Sin embargo, no hay datos suficientes para sugerir que una infección por COVID-19 anterior aumente el riesgo de TEV después de un procedimiento ortopédico. Por lo tanto, la profilaxis del TEV de los pacientes con antecedentes de COVID-19 no necesita ser modificada.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 94,66%; en desacuerdo: 1,94%; abstención: 3,40% (consenso fuerte).

Justificación: se ha demostrado que la enfermedad COVID-19 puede resultar en coagulopatía y tromboembolismo⁽²²³⁹⁾ con alto riesgo de TEV⁽²²⁴⁰⁾. Esto se puede explicar por la asociación entre COVID-19 e inflamación, el aumento de la firmeza del coágulo y la disminución del tiempo de formación del coágulo⁽²²⁴¹⁾. Similar a los efectos de la COVID-19^(2240,2242,2243), en el paciente ortopédico las lesiones provocan un estado de respuesta inflamatoria exagerada e hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de TEV. Los efectos aditivos de estos factores pueden amplificar la respuesta inflamatoria al propio traumatismo y suponer un riesgo aún mayor de TEV, al tiempo que se reducen las tasas de supervivencia⁽²²⁴⁴⁾. Debido a esta última preocupación y al potencial de mayor riesgo de mortalidad, algunos estudios han propuesto retrasar la inter-

vención quirúrgica electiva en pacientes con infección por COVID-19^(2245,2246). Por otro lado, también hay algunos datos para sugerir que los pacientes que tuvieron un retraso en recibir su artroplastia total de la articulación debido a los protocolos COVID-19 pueden estar en riesgo de TEV⁽²²⁴⁷⁾.

La trombopprofilaxis adecuada es esencial para prevenir complicaciones trombóticas venosas asociadas con procedimientos ortopédicos, si las cirugías son electivas (como artroplastias de cadera y rodilla) o por traumatismos⁽²²⁴⁸⁻²²⁵¹⁾. La profilaxis extendida (hasta 45 días) se puede considerar para pacientes con niveles elevados de riesgo de TEV (p.ej., inmovilidad, presencia de comorbilidades como cáncer activo o TEV anterior)⁽²²⁵²⁻²²⁵⁴⁾. También es importante incluir la evaluación del riesgo de sangrado en esta decisión. Sin embargo, la elección del anticoagulante, la dosis y la duración en los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos que previamente han sido infectados con COVID-19 aún no están bien estudiados. Varios factores, como la gravedad, la duración de la COVID-19 y las comorbilidades del individuo parecen conducir a una alta heterogeneidad de presentación del TEV entre esta población⁽²²⁵⁵⁾. El tema de la profilaxis del TEV para pacientes con infección por COVID-19 fue discutido por el International Consensus Group (ICM) y, en sus directrices publicadas de julio de 2020, la recomendación fue administrar algún tipo de profilaxis del TEV para este grupo de pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos⁽²²⁵⁶⁾. En un estudio reciente de Perazzo *et al.*⁽²²⁵⁷⁾, fueron evaluados 16 pacientes con fractura del fémur proximal que también tenían infección por COVID-19. Los primeros 7 pacientes recibieron una sola dosis diaria de heparina de bajo peso molecular (HBPM), entre los cuales, 4 pacientes fallecieron por complicaciones cardiovasculares. En los siguientes 9 pacientes con COVID-19 y fractura proximal femoral, se duplicó la dosis de HBPM y hubo solo una muerte en ese grupo. Ninguno de los pacientes murió de complicaciones relacionadas con TEV y el tamaño de la muestra fue tan pequeño que del estudio no se pueden extraer aspectos concluyentes. En un artículo de revisión, algunos investigadores intentaron evaluar las implicaciones potenciales de los medicamentos comúnmente prescritos en cirugía ortopédica para pacientes con COVID-19, incluida la profilaxis del TEV⁽²²⁵⁸⁾. En una carta, algunas autoridades recomiendan que se utilice la profilaxis inyectable del TEV en lugar de anticoagulante oral⁽²²⁵⁹⁾. Los autores detectaron que los pacientes con infección por COVID-19 tuvieron una alta variabilidad en el tiempo de protrombina y el índice internacional

normalizado (*international normalized ratio* –INR–) debido a problemas con el metabolismo de la vitamina K en pacientes con infección viral aguda. También detectaron que los pacientes con COVID-19 que recibieron otros anticoagulantes orales pueden estar expuestos a un tratamiento insuficiente o excesivo causado por interferencias farmacológicas significativas. Otras sociedades hicieron recomendaciones similares en una publicación de seguimiento de estos casos⁽²²⁶⁰⁾. Hay algunos datos que sugieren que el ácido acetilsalicílico puede ser útil para prevenir enfermedades críticas asociadas con COVID-19⁽²²⁶¹⁾ y también se sospecha que los anticoagulantes orales pueden ayudar a disminuir los efectos de respuesta inflamatoria exagerada de la COVID-19 en general⁽²²⁶²⁾.

En conclusión, en función de los datos actuales, no existe necesidad de cambiar la profilaxis del TEV de los pacientes con antecedentes de COVID-19 sometidos a procedimientos ortopédicos. La decisión de elegir un agente frente a otro debe basarse en la relación riesgo-beneficio para estos pacientes.

George Komnos, Theofilos Karachalios, Eugénia Cruz, Farideh Najafi, Neusha Hollingsworth, Javad Parvizi

Referencias

2239. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
2240. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1044-9.
2241. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Trikoupi IG, Goumenos S, Piovani D, Tsante KA, et al. The Procoagulant Effect of COVID-19 on the Thrombotic Risk of Patients with Hip Fractures Due to Enhanced Clot Strength and Fibrinolysis Shutdown. *J Clin Med*. 2021 Jul 30;10(15):3397.
2242. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Nov 13;16:455-62.
2243. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica*. 2021 May 1;106(5):1472-5.
2244. Puziello RN, Pagani NR, Moveman MA, Moon AS, Menéndez ME, Ryan SP. Inflammatory and Coagulative Considerations for the Management of Orthopaedic Trauma Patients With COVID-19: A Review of the Current Evidence and Our Surgical Experience. *J Orthop Trauma*. 2020 Aug;34(8):389-94.
2245. Iyengar K, Vaish A, Vaishya R. Revisiting conservative orthopaedic management of fractures during COVID-19 pandemic. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Jul-Aug;11(4):718-20.
2246. Mi B, Chen L, Xiong Y, Xue H, Zhou W, Liu G. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 6;102(9):750-8.
2247. Khan SA, Logan P, Asokan A, Handford C, Rajgor HD, Khababadi NA, et al. The incidence of venous thromboembolism in total joint replacement during COVID-19 pandemic: has lockdown had an influence? *Bone Jt Open*. 2020 Dec 14;1(12):751-6.
2248. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.

2249. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133(6)(Suppl):381S-453S.
2250. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
2251. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? J Arthroplasty. 2020 Jan;35(1):259-64.
2252. Spyropoulos AC, Levy JH, Agno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al.; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1859-65.
2253. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Dorschner K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020 Sep;158(3):1143-63.
2254. Bickdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):2950-73.
2255. Goshua G, Lee AI. Harmonizing hypercoagulable heterogeneity: Baseline VTE risk in COVID-19. Res Pract Thromb Haemost. 2021 Jan 20;5(1):9-10.
2256. Parvizi J, Gehrke T, Krueger CA, Chisari E, Citak M, Van Onsem S, Walter WL; International Consensus Group (ICM) and Research Committee of the American Association of Hip and Knee Surgeons (AAHKS). Resuming Elective Orthopaedic Surgery During the COVID-19 Pandemic: Guidelines Developed by the International Consensus Group (ICM). J Bone Joint Surg Am. 2020 Jul 15;102(14):1205-12.
2257. Perazzo P, Giorgino R, Briguglio M, Zuffada M, Accetta R, Mangiavini L, Peretti GM. From Standard to Escalated Anticoagulant Prophylaxis in Fractured Older Adults With SARS-CoV-2 Undergoing Accelerated Orthopedic Surgery. Front Med (Lausanne). 2020 Oct 15;7:566770.
2258. Tan SHS, Hong CC, Saha S, Murphy D, Hui JH. Medications in COVID-19 patients: summarizing the current literature from an orthopaedic perspective. Int Orthop. 2020 Aug;44(8):1599-603.
2259. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Intern Emerg Med. 2020 Aug;15(5):751-3.
2260. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. JAMA. 2020 Dec 22;324(24):2548-9.
2261. Sayed Ahmed HA, Merrell E, Ismail M, Joudeh AI, Riley JB, Shawkat A, et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. Fam Med Community Health. 2021 Apr;9(2):e000741.
2262. Paar V, Wernly B, Zhou Z, Motloch LJ, Hoppe UC, Egle A, Lichtenauer M. Anti-coagulation for COVID-19 treatment: both anti-thrombotic and anti-inflammatory? J Thromb Thrombolysis. 2021 Jan;51(1):226-31.

Pregunta 97: ¿Aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) después de la vacunación frente a la COVID-19?

Respuesta/Recomendación: el riesgo de TEV en individuos que reciben la vacunación frente al SARS-CoV-2 (COVID-19) es similar a la de la población general. Un efecto secundario raro pero drástico del vector adenoviral en las vacunas frente a la COVID-19 es el desarrollo de trombosis venosa en lugares inusuales, como el cerebro o el abdomen, acompañada de trombocitopenia. Debido a que el mecanismo aún no está claro y se observó similitud con la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), el tratamiento de dicho trombo debe incluir anticoagulantes no heparínicos e inmunoglobulina intravenosa.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 91,58%; en desacuerdo: 0,99%; abstención: 7,43% (consenso fuerte).

Justificación: la vacunación contra la COVID-19 ha demostrado su eficacia en la prevención de contraer y propagar la infección por COVID-19 y ha reducido significativamente el riesgo de enfermedad grave, hospitalización y mortalidad⁽²²⁶³⁻²²⁶⁵⁾. Se desarrolló una diversidad de paisajes tecnológicos para crear vacunas que ofrezcan una salida a la crisis de la COVID-19. La mayoría de las plataformas utilizaron una proteína espiga del virus y sus variantes como antígeno principal de la COVID-19. Estos proyectos involucraron tecnologías de ácido nucleico (ARN y ADN mensajeros modificados con nucleósidos), vectores virales no replicantes, péptidos, proteínas recombinantes, enfoques de virus atenuados y virus inactivados⁽²²⁶⁶⁾. Aunque generalmente seguro y eficaz, se han informado algunos efectos adversos temporales que incluyen dolor en el lugar de la inyección, mialgia, dolores de cabeza, fatiga y cansancio, que resultan comunes con un inoculante que estimula el sistema inmunológico y generalmente se resuelven en unos pocos días. Sin embargo, pocos casos se han descrito de una complicación rara pero devastadora como es la enfermedad trombótica, en combinación con trombocitopenia observada después de la administración de la vacuna contra la COVID-19⁽²²⁶⁷⁻²²⁶⁹⁾. El trastorno trombótico se describió como clínicamente similar a la TIH severa, que es causada por anticuerpos anti-PF4/heparina y ocurre casi 5-24 días después de la primera dosis de vacunación^(2270,2271). La acción protrombótica inducida por la vacuna se encontró que se relacionaba con la trombocitopenia trombótica (*vaccine-induced prothrombotic immune thrombotic thrombocytopenia* –VIPTT-) y estaba asociada con sitios inusuales de tromboem-

bolismo, como trombosis del seno venoso cerebral o trombosis venosas abdominales. La desconfianza se relacionó con la seguridad de 2 vacunas que se asociaron con la mayoría de los casos de trombosis; Vaxzevria® (anteriormente AstraZeneca) y Janssen® (Johnson and Johnson; también conocido como J&J)⁽²²⁷²⁾. Ambas vacunas contienen vectores adenovirales recombinantes basados en un adenovirus de chimpancé (Vaxzevria®) o un adenovirus humano (Janssen®), que codifica la proteína espiga del SARS-CoV-2. Es bien sabido que el adenovirus se une a las plaquetas y que esta interacción provoca la activación plaquetaria, que puede iniciar el proceso de trombosis⁽²²⁷³⁾. La American Society of Hematology (ASH) y el Expert Hematology Panel (Reino Unido) sugieren 4 criterios de diagnóstico en pacientes que se presentan dentro de los 4 a 30 días después de la vacunación con síntomas trombóticos. Esto incluye: administración de una vacuna COVID-19 (Janssen®/Vaxzevria®) 4 a 30 días antes, trombosis (a menudo cerebral o abdominal), trombocitopenia y prueba PF₄-TtH positiva mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* -ELISA-)^(2274,2275). Se informaron menos casos que tuvieran eventos trombóticos después de la vacuna de ARNm encapsulado con nanopartículas lipídicas (Moderna® y Comirnaty®); tampoco se encontraron casos sobre trombocitopenia después de estas vacunas⁽²²⁷⁵⁾.

La mayoría de los estudios a gran escala sobre las personas que recibieron la vacuna frente a la COVID-19 han informado que el riesgo trombótico asociado con la vacunación no fue elevado en relación con el riesgo en la población general^(2276,2277). Huh *et al.* utilizaron la base de datos de incidencias postoperatorias de Corea para determinar la incidencia de VIPTT entre 8.548.231 pacientes vacunados con Vaxzevria® y se encontró que era de 0,23/1.000.000⁽²²⁷⁸⁾. En un estudio multinacional de 21.720 personas que reciben el Comirnaty® (Pfizer/BioNTech), la mitad de ellos seguidos durante 2 meses, no se informó trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)⁽²²⁷⁹⁾. Shazley *et al.* informaron sobre un paciente que presentó TVP y EP, desarrollando posteriormente una coagulación intravascular diseminada (CID), COVID-19 positivo, tras la administración de la vacuna de J&J⁽²²⁸⁰⁾.

Smadja *et al.* evaluaron las características clínicas de las enfermedades venosas y arteriales, así como los eventos trombóticos después de la inyección de 3 vacunas COVID-19 (Comirnaty®, Moderna® y Vaxzevria®). Detectaron más trombosis arterial con vacunas de ARNm en comparación con la trombosis venosa. Para Vaxzevria®, la proporción de trombosis venosas y trombosis arteriales se dis-

tribuyó más uniformemente⁽²²⁷²⁾. Un análisis de lo observado a lo esperado realizado por la empresa comercializadora informó que el número de casos de TVP o EP observadas fue, de hecho, significativamente más bajo de lo esperado, lo que sugiere que no hay asociación causal entre TEV y Vaxzevria®⁽²²⁸¹⁾. Sin embargo, esta interpretación debe tomarse con cautela debido a dudas relacionadas con la calidad, la sensibilidad y la estratificación en este estudio.

Aunque aún no se han identificado los principales mecanismos patogénicos detrás del raro fenómeno trombótico que se sabe que ocurre después de las vacunas frente a la COVID-19, ambos factores del huésped (antecedentes de trombosis, haplotipos específicos, tabaquismo y consumo de medicamentos específicos) y los factores relacionados con la vacuna pueden estar involucrados. La patología parece estar relacionada, al menos en parte, con la reacción autoinmune provocada por la vacuna⁽²²⁶⁵⁾. Es más, se ha demostrado que la infección por COVID-19 es pro-trombótica⁽²²⁸²⁾, pero no está claro si los pacientes que desarrollaron TEV después de la vacunación se infectaron con COVID-19 (es decir, asintomáticos) antes o inmediatamente después de que se desarrollara la inmunidad. Según los informes disponibles, la tasa de TEV en personas que reciben la vacuna contra la COVID-19 parece ser similar a la población en general.

Farideh Najafi, Mohammad S. Abdelaal, Javad Parvizi

Referencias

2263. Lee GM, Romero JR, Bell BP. Postapproval Vaccine Safety Surveillance for COVID-19 Vaccines in the US. *JAMA*. 2020 Nov 17;324(19):1937-8.
2264. Shah A, Challenger DW, O'Horo JC, Badley AD. Vaccination Safety: Don't Toss the Champagne With the Cork. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1712-3.
2265. Wise J. Covid-19: Is vaccination roll out reducing cases and deaths in the UK? *BMJ*. 2021 Feb 19;372(506):n506.
2266. Thanh Le T, Andreiadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305-6.
2267. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, Adadi P, Seyran M, Abd El-Aziz TM, *et al.* Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev*. 2021. Nov;20(11):102941.
2268. De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A, Nicolini E, Pulcinelli F, Cerbelli B, *et al.* Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2021 Aug 2;12(1):4663.
2269. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021. Jun 3;384(22):2092-101.
2270. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. 2021.

2271. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):252-61.
2272. Hwang J, Lee SB, Lee SW, Lee MH, Koyanagi A, Jacob L, et al. Comparison of vaccine-induced thrombotic events between ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV.2.S vaccines. *J Autoimmun*. 2021 Aug;122:102681.
2273. Stone D, Liu Y, Shayakhmetov D, Li ZY, Ni S, Lieber A. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol*. 2007 May;81(9):4866-71.
2274. American Society of Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. Available at: <http://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>.
2275. Islam A, Bashir MS, Joyce K, Rashid H, Laher I, Elshazly S. An Update on COVID-19 Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome and Some Management Recommendations. *Molecules*. 2021 Aug 18;26(16):5004.
2276. Malik B, Kalantary A, Rikabi K, Kunadi A. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021 Jul 14;14(7):e243975.
2277. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2202-11.
2278. Huh K, Na Y, Kim YE, Radnaabaatar M, Peck KR, Jung J. Predicted and Observed Incidence of Thromboembolic Events among Koreans Vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *J Korean Med Sci*. 2021 Jul 12;36(27):e197.
2279. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020. Dec 31;383(27):2603-15.
2280. Shazley O, Alshazley M. A COVID-Positive 52-Year-Old Man Presented With Venous Thromboembolism and Disseminated Intravascular Coagulation Following Johnson & Johnson Vaccination: A Case-Study. *Cureus*. 2021 Jul 14;13(7):e16383.
2281. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - vaccine's benefits currently still outweigh risks Update. 2021 March 11. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>.
2282. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:152-60.

Pregunta 98: ¿Las guías de práctica clínica establecen el estándar de atención para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)?

Respuesta/Recomendación: el desarrollo de las guías de práctica clínica (GPC) vigentes que siguieron el método Delphi, eliminando así el potencial de sesgo, puede establecer el "estándar de atención" en la profilaxis del TEV en la cirugía ortopédica, ya que por primera vez se cubren todas las subespecialidades en ortopedia.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 93,27%; en desacuerdo: 2,40%; abstención: 4,33% (consenso fuerte).

Justificación: el tema de la profilaxis del TEV después de los procedimientos ortopédicos ha sido objeto de debate dentro y fuera de las salas de

audiencias. Numerosas demandas se presentan anualmente contra la comunidad médica, cuando un paciente que se somete a un procedimiento quirúrgico (ortopédico) desarrolla TEV, fatal o de otra manera. La pregunta que llama la atención en la sala del tribunal es si el estándar de atención relacionado con este problema fue seguido por el médico defensor. Las preguntas más amplias que debemos hacer son: ¿cuál es el "estándar de atención" para la profilaxis del TEV después de los procedimientos ortopédicos?, ¿el estándar varía dependiendo de la condición particular que se está operando? y ¿quién determina el estándar de atención para un médico? Algunos podrían decir que el médico tratante es quien determina el estándar de atención. Después de todo, es él/ella quien ha recibido una amplia formación médica, ha realizado investigación y quien trata al paciente. Otros podrían argumentar que es el pagador/la compañía de seguros quien decide qué atención debe ser reembolsada y, por lo tanto, establece el estándar de atención. Mientras algunos argumentan que las GPC determinan el estándar de atención, pero los abogados especialistas en mala praxis saben que, en la sala del tribunal, el jurado es quien finalmente decide el estándar de atención. El jurado obviamente recibe mucha ayuda de expertos en ambos lados del caso que les dicen cómo el médico violó o mantuvo el estándar de cuidado. Los expertos pueden señalar la presencia de GPC. Sin embargo, antes de que las GPC se puedan utilizar en el tribunal de justicia, deben ser declaradas admisibles por un juez. No existe un estándar establecido sobre cómo se utilizan las GPC en casos de malas praxis médicas. Las GPC son la definición de rumores inadmisibles, ya que el autor de las directrices no está disponible para declarar en la mayoría de los casos. Sin embargo, muchos tribunales dictaminan que las GPC caen bajo la excepción del tratado erudito. Es importante señalar que los jueces hacen esta determinación caso por caso⁽²²⁸³⁾.

Una vez admitidas a trámite las GPC, cualquiera de las partes puede usarlas para respaldar su argumento de que un proveedor violó o respetó el estándar de atención. En la única revisión que este autor pudo encontrar, Hymans *et al.* hicieron una búsqueda computarizada de los tribunales de los EE.UU. de 1980 a 1994. Encontraron 37 usos de GPC por cualquier lado. En esos casos, se utilizaron con éxito en 28 casos, 22 veces por el abogado del paciente y solo 6 veces por el abogado del médico. Hubo 9 usos fallidos de las GPC, 7 por el abogado del paciente y 2 por la defensa. Cuando fueron utilizadas con éxito, las GPC eran generalmente de fuentes fuertes, basadas en evidencia, como la American Medical Association, la American Hospi-

tal Association, el American College of Obstetrics and Gynecology o autoridades similares⁽²²⁸⁴⁾.

Si bien existe un fuerte argumento de que, en la sala del tribunal, las GPC se han utilizado más a menudo como espada que como escudo, no se tiene en cuenta lo que sucede antes de que el caso llegue a la sala de audiencias. Es probable que los casos sean rechazados por los abogados porque existen GPC sólidas que protegerían a los médicos en la corte. Y los abogados de los médicos pueden estar usando la GPC para presentar mociones positivas que desestiman los casos antes de que lleguen a los tribunales. Al considerar el uso de GPC en el TEV en la sala del tribunal, se sabe que, una vez que el juez determine su admisibilidad, el jurado determinará su peso. Es probable que ambos se basen en la fuerza de la evidencia detrás de la guía y del grupo que la presenta. Cuando ambos son fuertes, la GPC se utilizará para enjuiciar a los médicos que han violado esas pautas y así proteger al paciente. Lo contrario también es cierto, ya que esa GPC puede proporcionar una amplia protección a los médicos que estaban al tanto de ella y la siguieron durante el tratamiento del paciente.

Las GPC actuales sobre TEV son únicas en muchos sentidos. Son producidas por un muy conocido y reconocido grupo de expertos en el campo del TEV de todo el mundo. Los delegados fueron seleccionados mediante un vigoroso proceso e incluyen especialidades más allá de la cirugía ortopédica, como hematología, anestesia, cardiología, medicina interna, enfermedades infecciosas, oncología y otras. La evolución de la GPC actual ha seguido un proceso establecido y respetado, a saber, el método Delphi, que elimina el potencial de prejuicio y parcialidad. El contenido ha sido revisado por numerosos expertos en el campo, también sometidos al vigoroso escrutinio impuesto por la revista editorial. Finalmente, estas GPC son de gran utilidad, pues por primera vez, cubren todas las subespecialidades en ortopedia.

Heather Hansen

Referencias

2283. Moffett P, Moore G. The standard of care: legal history and definitions: the bad and good news. *West J Emerg Med.* 2011 Feb;12(1):109-12.
2284. Hyams AL, Shapiro DW, Brennan TA. Medical practice guidelines in malpractice litigation: an early retrospective. *J Health Polit Policy Law.* 1996 Summer;21(2):289-313.

Apéndice

El material de soporte aportado por los autores está disponible *online* y en inglés como mate-

rial suplementario de este capítulo en jbs.org (<http://links.lww.com/JBS/G903>).

Los delegados de generalidades de ICM-VTE incluyen a: Javad Parvizi, MD, FRCS, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Azlina A. Abbas, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; Oussama Abcha, MD, Mohamed Kasab Institute of Orthopaedics, Manouba, Tunisia; Mohammad S. Abdelaal, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia; Paul W. Ackermann, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Karolinska Institute, Solna, Sweden; Alexander J. Acuña, BS, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinics Foundation, Cleveland, Ohio; Walter Ageno, MD, Nordsjaellands Hospital, Hørsholm, Denmark; José J. Aguilar Ramírez, MD, Cloud Hospital, Seoul, South Korea; Mustafa Akkaya, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Endo-Klinik Hamburg, Germany; Dana Ala-meddine, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; David O. Alfaro, BS, Department of Orthopaedic Surgery, Kaiser Permanente Bernard J. Tyson School of Medicine, Pasadena, California; Sultan Al Maskari, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Burjeel Hospital Oman, Muscat, Oman; Abtin Alvand, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Muadh Alzeedi, MD, Division of Orthopaedic Surgery, Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Oman; Antonio J. Andrade, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, United Kingdom; William V. Arnold, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Armin Arish, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Matthew S. Austin, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Cihan Ay, MD, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Department of Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Ibrahim Azboy, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey; George C. Babis, MD, Department of Orthopaedic Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Colin M. Baker, BS, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Robert L. Barrack, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; Estuardo Barragán, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador; David Beatón-Comulada, MD, Orthopaedic Surgery Department, University of Puerto Rico Medical Science Campus, San Juan, Puerto Rico; Hany S. Bedair, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Jennifer A. Bell, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California; David E. Beverland, MD, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland; Nishant Bhatia, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Maulana Azad Medical College, Delhi, India; Jerzy Bialecki, MD, Centre of Postgraduate Medical Education, Orthopaedic Clinic, Otwock, Poland; Stanislav Bondarenko, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine; Guillermo Bonilla, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia; Salvador Oscar River Boschert, MD, Cloud Hospital, Seoul, South Korea; Carlos Bracho, MD, Hospital De Los Valles, Quito, Ecuador; Dina Brooks, MD, Department of Orthopaedic Surgery, McMaster University School of Rehab Science, Ontario, Canada; Martin Buttaró, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Mehmet A. Cacan, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey; Daniel Caldeira, MD, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; John Callaghan, MD, Carver School of Medicine, Iowa City, Iowa; David G. Campbell, MD, University of Adelaide, Adelaide, Australia; Jourdan M. Cancienne, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Southern Orthopaedic Specialists, New Orleans, Louisiana; Suzanne C. Cannegieter, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands;

Consenso Internacional sobre Tromboembolismo Venoso (ICM-VTE) [...]

Jose A. Canseco, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Joseph A. Caprini, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Chicago, Chicago, Illinois; Marc Carrier, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Ottawa Hospital Research Institute at the University of Ottawa, Ontario, Canada; Juan C. Castro Bejarano, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Santiago de Surco, Peru; Fabio Catani, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; Hasan Huseyin Ceylan, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul Yeni Yuzyl University, Istanbul, Turkey; Yong-Han Cha, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Daejeon Eulji Medical Center, Daejeon, South Korea; Chee Ken Chan, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; Noel Chan, MD, Department of Orthopaedic Surgery, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Man Hong Cheung, MD, The University of Hong Kong, Hong Kong; Emanuele Chisari, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Claudio Cimminillo, MD, Italian Society of Angiology and Vascular Pathology, Milan, Italy; Mustafa Citak, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Helios Endo-Klinik, Hamburg, Germany; Roberto G. Colón-Miranda, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; Clifford Colwell, MD, Shiley Center for Orthopaedics at Scripps Clinic, La Jolla, California; Kristen Combs, MD, Department of Orthopaedic Surgeon, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California; Minal Cordeiro, MD, OrthoMichigan, Flint, Michigan; John J. Corvi, BS, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; P. Maxwell Courtney, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Crispiana Cozowicz, MD, Department of Anesthesiology, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria; Ross W. Crawford, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia; Eugénia Cruz, MD, Clinical Hematology, Centro Universitário do Porto, Porto, Portugal; Taylor D'Amore, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Pedro Dantas, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal; Aymard de Ladoucette, MD, Department of Orthopaedic Surgery, General Ramsey Health, Saint-Jean, France; Charles Deltour, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Baltimore, Maryland; Augustus C. Demanes, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California; Yoshi P. Djaja, MD, Department of Orthopedics and Traumatology, Fatmawati General Hospital, South Jakarta, Indonesia; Michael J. Dunbar, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Miguel S. Egoavil, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; Kenneth A. Egol, MD, Department of Orthopaedic Surgery, NYU Langone Health, New York, NY; Sabine Eichinger, MD, Department of Hematology, Medical University Hospital of Vienna, Vienna, Austria; Luis F. Elias, MD, Clínica Rebagliati de Huancayo, Huancayo, Peru; Benjamin R. Emmerson, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Newcastle, United Kingdom; Harmen B. Ettema, MD, Isala, Zwolle Hospital, Zwolle, Netherlands; Humaid Al Farii, MD, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman; Diana Fernandez-Rodriguez, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Yale A. Fillingham, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Henry Fu, MD, Department of Orthopaedics and Traumatology, The University of Hong Kong, Hong Kong; Nicola Gallagher, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Musgrave Park Hospital, Belfast, Northern Ireland; Agustín García-Mansilla, MD, Department of Orthopaedic Surgeon, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Joshua L. Gary, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Keck School of Medicine of the USC, Los Angeles, California; William H. Geerts, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Sunny-brook Health Sciences Centre, University of Toronto, Ontario, Canada; Mohammad T. Ghazavi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Brendan Gleason, BS, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania;

Graham S. Goh, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Sérgio Gonxalves, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Centro Hospitalário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; Alejandro Gonzalez Della Valle, MD, Hospital for Special Surgery, New York, NY; Vitali Goriainov, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Royal Berkshire Hospital, Reading, United Kingdom; Karan Goswami, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Lkesh Goyal, MBBS, Fortis Hospital, Jaipur, India; Mathias Granqvist, MD, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; André Grenho, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital de Curry Cabral, Lisbon, Portugal; Xavier Griffin, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Mahmoud A. Hafez, MD, Department of Orthopaedic Surgery, October 6 University, Cairo, Egypt; Omer Serdar Hakyemez, MD, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey; Sahar Hamdi, MD, Assiut University, Assiut, Egypt/ Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; Erik N. Hansen, MD, Department of Orthopaedic Surgery, UCSF, San Francisco, California; Heather Hansen, Esq, O'Brien & Ryan, LLP, Philadelphia, Pennsylvania; Masahiro Hasegawa, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan; Carlos A. Higuera, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Florida, Weston, Florida; Lukas M.A. Hobohm, MD, Department of Cardiology, Medical University of Mainz, Mainz, Germany; Fernando Holc, MD, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Neusha Hollingsworth, BS, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; William J. Hozack, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Andrew J. Hughes, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Tyler J. Humphrey, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Newton Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts; Michael H. Huo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; Yutaka Inaba, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Yokohama City University, Yokohama, Japan; Jean-Yves Jenny, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital Strasbourg, Strasbourg, France; William Jiranek, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; Rajiv Kaila, MD, Royal Berkshire NHS Foundation Trust, West Berkshire, United Kingdom; Sofiene Kallel, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Tunis Medical University, Tunis, Tunisia; Atul F. Kamath, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; Theofilos Karachalios, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Department of Orthopaedic Surgery, University of Thessaly, Volos, Greece; Vasili Karas, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Midwest Orthopaedics at Rush, Chicago, Illinois; Amar H. Kelkar, MD, Division of Internal Medicine, University of Illinois College of Medicine at Peoria, Peoria, Illinois; Karsten Keller, MD, Department of Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Eustathios Kenanidis, MD, Academic Orthopaedic Department, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece; Ifan A. Khan, ATC, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Yasim Khan, MBBS, Maulana Azad Medical College, New Delhi, India; Jun-Ho Kim, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Department of Orthopaedic Surgery, Kyung Hee University, Seoul, Korea; Kang-Il Kim, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Department of Orthopaedic Surgery, Kyung Hee University, Seoul, Korea; Gregg R. Klein, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Justin E. Kleiner, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Boston University, Boston, Massachusetts; George Komnos, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital of Larisa, Larisa, Greece; Stavros V. Konstantinides, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University Medical Center, Mainz, Germany; Kyung-Hoi Koo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, South Korea; Jason Kopenitz, MD, Critical Care Division, Department of Anesthesia, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; Zbigniew Krasinski, MD, Department of Vascular and Endovascular Surgery, University of Medical Sciences, Poznań, Poland; Chad

A. Krueger, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Andy Kuo, BS, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; Giedrius Kvederas, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania; Louis M. Kwong, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California; Paul F. Lachiewicz, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Duke University, Durham, North Carolina; Edwin Larco, MD, Hospital De Los Valles, Quito, Ecuador; James A. Larkin, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Dalhousie University, Nova Scotia, Canada; Brett R. Levine, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; William T. Li, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania; Jay R. Lieberman, MD, Keck School of Medicine at USC, Los Angeles, California; Gregory Y.H. Lip, MD, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom; Marcelo M. Lizarraga, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Clínica San Bernardo, Lima, Peru; Adolfo Linás, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Fundación Santa Fé de Bogotá and Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia; Kirill Lobastov, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Clara A. Lobo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital das Forças Armadas, Porto, Portugal; Leanne Ludwick, BS, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Julian F. Maempel, MD, Department of Trauma & Orthopaedics, Mater Dei Hospital, Msida, Malta; Justin Magnuson, BS, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Lalit Maini, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Maulana Azad Medical College, Delhi, India; Valentyna Maltseva, MD, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Christiaan N. Mamczak, DO, Department of Orthopaedic Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana; Marzaid E. Manzaneada, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Clínica San Bernardo, Lima, Peru; Gulraj S. Matharu, MD, Musculoskeletal Research Unit, Bristol Medical School, Bristol, United Kingdom; Matthew Mead, MD, OrthoMichigan, Flint, Michigan; Michael M. Meghpara, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Samir Mehta, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; Stravos G. Memtsoudis, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital for Special Surgery, New York, NY; Deepak Menon, MD, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; Geno J. Merli, MD, Department of Vascular Diseases, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; Nikolaos Milonakis, MD, Orthopaedic Department, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece; Corinne Mirkazemi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Tasmania, Hobart, Australia; Jeffery J. Mojica, DO, Department of Anesthesiology, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; Eleni Moka, MD, PhD, Department of Anesthesiology, Creta InterClinic Hospital, Heraklion-Crete, Greece; Tara G. Moncman, DO, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Daniel Monsalvo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia; S.M. Javad Mortazavi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Jessica Morton, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Mary K. Mulcahey, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana; Farideh Najafi, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Denis Nam, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; Surena Namdari, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Ronald Navarro, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Kaiser Permanente School of Medicine, Los Angeles, California; David G. Nazarian, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Takahiro Niikura, MD, Department of Orthopaedic

Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; Jan F. Noyez, MD, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; Cassius I. Ochoa Chaar, MD, Division of Vascular Surgery, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; Christian B. Ong, BS, Hospital for Special Surgery, New York, NY; Antonio Otero-López, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; Toshifumi Ozaki, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Hospital, Okayama, Japan; Hemant Pandit, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; Tejvir S. Pannu, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Florida, Weston, Florida; Niosha Parvizi, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Jashvant Poeran, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; Rudolf W. Poolman, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; James J. Purtill, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Dragan K. Radoičić, MD, Dr Dren Orthopaedic Center, Belgrade, Serbia; Raja Bhaskara Rajasekaran, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Anita Rajasekhar, MD, Division of Hematology & Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; Filippo Randellii, MD, Gaetano Pini Orthopedic Institute - University of Milan, Milan, Italy; Mike Reed, MD, FRCS, University of York, York, United Kingdom; Camilo Restrepo, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Nicoletta Riva, MD, Department of Pathology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Malta, Msida, Malta; Emilio Romanini, MD, RomaPro, Polo Sanitario San Feliciano, Rome, Italy; Mikel Sadek, MD, Division of Vascular Surgery, New York University Langone Health, New York, NY; Yavuz Sağlam, MD, Department of Orthopaedics, İstanbul University, İstanbul, Turkey; German Salazar, MD, Sociedad Ecuatoriana de Ortopedia y Traumatología, Quito, Ecuador; Mathias Salazar, MD, Sociedad Ecuatoriana de Ortopedia y Traumatología, Quito, Ecuador; Eduardo A. Salvati, MD, The Hospital for Special Surgery, New York, NY; Charles-Marc Samama, MD, PhD, Department of Anesthesia, Intensive Care and Perioperative Medicine GHU AP-HP, Centre - Université de Paris-Cochin Hospital, Paris, France; Juan S. Sánchez-Osorio, MD, Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia; Asep Santoso, MD, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia; Roya Sattarzadeh, MD, Department of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Arjun Saxena, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Emil Schemitsch, MD, Department of Surgery, University of Western Ontario, Ontario, Canada; Sam Schulman, MD, PhD, Department of Medicine, McMaster University, Ontario, Canada; Eric S. Schwenn, MD, Department of Anesthesiology, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; Alisina Shahi, MD, PhD, Department of Orthopaedics, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey; Peter F. Sharkey, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Nigel Sharrock, MD, Department of Anesthesiology, Hospital of Special Surgeries, New York, NY; Sudeep Shivakumar, MD, Division of Hematology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Noam Shohat, MD, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Nicholas M. Siegel, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Dennis A. Sievers, MD, Kaiser Permanente Bernard J Tyson School of Medicine, Pasadena, California; Alfredas Smalys, MD, PhD, Kauno Klinikos, Kaunas, Lithuania; Eric B. Smith, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Jan F.A. Somers, MD, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; Meriem Souissi, MD, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisia; Paul Sousa, MD, The CORE Institute, Sun City West, Arizona; Ricardo Sousa, MD, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal; Alex C. Spyropoulos, MD, Department of Medicine, The Feinstein Institute for Medical Research and Zucker School of Medicine at Hofstra Northwell, New York, NY; Alessandro Squizzato, MD, PhD, Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy; Ajay Srivastava, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Ortho Michigan, Flint, Michigan; Cristina Suarez, MD, Department of

Orthopaedics and Traumatology, Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia; Suhail Suresh, MD, Sunway Medical Centre, Subang Jaya, Malaysia; Tony Tannoury, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts; Majd Tarabichi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Illinois Chicago, Illinois; Saad Tarabichi, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Jeremiah Taylor, MD, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California; E. Bailey Terhune, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; Emmanuel Thienpont, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital Saint Luc-UCL, Brussels, Belgium; Terence L. Thomas, BS, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; Alexander C. Top, MD, AZ Delta, Roeselare, Belgium; Paul Torretta III, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts; Ana Torres, MD, PhD, Hospital Universitario Santa Lucia, Cartagena, Spain; Norberto J. Torres-Lugo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; Pedro Tort-Saade, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; Ruben Tresgallo-Parés, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico; Eleftherios Tsiroidis, DM, Academic Orthopaedic Department, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece; Ibrahim Tuncay, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey; Tomasz Urbanek, MD, Department of General Surgery and Angiology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; Kenneth L. Urish, MD, PhD, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; Pascal-André Vendittoli, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Université Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Klaas Victor, MD, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; Martino Viganò, MD, Orthopaedic Clinic ASST, Gaetano Pini, University of Milan, Milan, Italy; Felix Vilchez, MD, PhD, Department of Orthopaedic Sur-

gery, Hospital Universitario, UANL, San Pedro Garza García, Mexico; Jesus M. Villa, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Florida, Weston, Florida; Eugene R. Viscusi, MD, Department of Anesthesiology, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; Thomas Volk, MD, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Therapy, Saarland University Medical Center and Saarland University Faculty of Medicine, Homburg, Germany; Farzad Vosoughi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Olexandr Vysotskyi, MD, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy Medical Sciences Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Mark Walsh, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Keck School of Medicine of the USC, Los Angeles, California; Jared Warren, DO, Department of Orthopaedic Surgery, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; Brian C. Werner, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; Geoffrey Westrich, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hospital for Special Surgery, New York, NY; Michael R. Whitehouse, MD, PhD, FRCS, University of Bristol, Bristol, United Kingdom; Sara L. Whitehouse, MD, Queensland University of Technology, Queensland, Australia; Brian S. Winters, MD, Rothman Orthopaedic Institute, Philadelphia, Pennsylvania; Marjan Wouthuyzen-Bakker, MD, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands; Kazuki Yamada, MD, Department of Medical Materials for Musculoskeletal Reconstruction, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan; Adolph J. Yates Jr, MD, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; Jun-Il Yoo, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Hallym University Sacred Heart Hospital, Seoul, South Korea; Uzung Yoon, MD, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; and Francesco Zambianchi, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Università degli Studi di Modena e Reggio-Emilia, Modena, Italy.