



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

PPEM

Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MEDICAS
POSGRADO EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA



ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

**PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO
EN ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REEMPLAZO
ARTICULAR DE RODILLA O CADERA,
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad en ortopedia y traumatología para optar por el grado y título de especialista en ortopedia y traumatología

Sustentante:

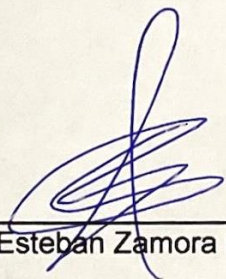
José Ignacio Jiménez Ramírez

2023

Hoja de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la especialidad en ortopedia y traumatología del programa de posgrado en especialidades médicas de la universidad de costa rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en ortopedia y traumatología.

**Coordinador de
especialidad**



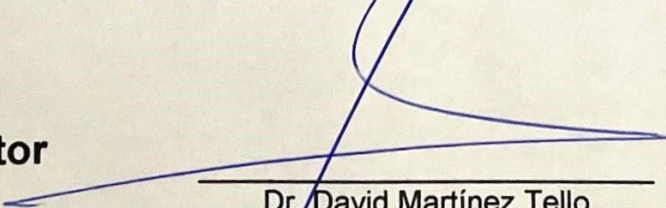
Dr. Esteban Zamora Estrada

Tutor



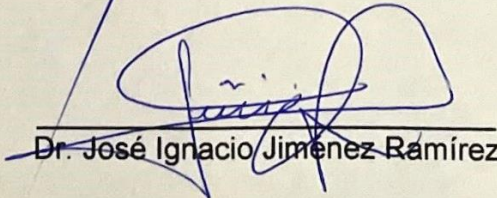
Dr. Esteban Lizano Sibaja

Lector



Dr. David Martínez Tello

Sustentante



Dr. José Ignacio Jiménez Ramírez

Índice general

Hoja de aprobación.....	II	Estudios de gabinete especializados	34
Índice general.....	III	Elección de tromboprofilaxis.....	36
Resumen.....	II	Guías de práctica clínica	36
Abstract.....	III	AAOS.....	37
Justificación.....	1	ACCP.....	38
Objetivos	3	NICE.....	39
Objetivo general:.....	3	ASH.....	39
Objetivos específicos:.....	3	Limitaciones de las guías.....	40
Metodología.....	4	Riesgos asociados a la tromboprofilaxis	41
Introducción.....	5	Estratificación de riesgo.....	42
Artroplastia total de cadera y de rodilla.....	6	Modelos de predicción del riesgo.....	43
Historia	6	Otros factores por tomar en cuenta.....	46
Estadística	7	Opciones de tromboprofilaxis	48
Indicaciones.....	7	Antagonistas de la vitamina K.....	48
Contraindicaciones.....	9	Warfarina	48
Alternativas a la artroplastia.....	10	Heparina no fraccionada.....	51
Procedimiento.....	11	Heparina de bajo peso molecular.....	54
Recuperación.....	13	Fondaparinux	57
Complicaciones.....	13	Anticoagulantes orales directos	59
Tromboembolismo venoso	15	Rivaroxabán.....	63
Epidemiología	15	Apixabán.....	64
Fisiología de la coagulación.....	16	Dabigatrán	65
Plaquetas.....	19	Aspirina.....	67
Control de la coagulación	20	CRISTAL.....	72
Valoración del proceso de coagulación en el laboratorio.....	21	PEPPER.....	74
Fisiopatología.....	22	PREVENT CLOT	74
Factores de riesgo para TEV	24	Métodos mecánicos.....	76
Presentación clínica	26	Duración	78
Diagnóstico.....	27	Adherencia	80
Tratamiento.....	28	Consideraciones especiales.....	81
Trombosis debajo de la rodilla	29	Costos	83
TEV en RTC y RTR	32	Conclusiones	85
Incidencia.....	33	Bibliografía.....	87

Resumen

La artroplastia de cadera y rodilla es de los procedimientos ortopédicos más realizados por su potencial para mejorar la calidad de vida de las personas. Una de sus complicaciones más severas es el espectro de tromboembolismo venoso, que antes de la tromboprofilaxis se presentaba hasta en 80% de los casos. Avances en la técnica quirúrgica, protocolos de recuperación y la generalización del uso de tromboprofilaxis, han causado que la incidencia de TEV han caído significativamente. Sin embargo, aún no es claro cual opción de tromboprofilaxis es superior en eficacia y seguridad, ni tampoco como se puede estratificar el riesgo individual de manera objetiva para decidir en una estrategia de farmacológica. Por lo que el clínico debe tomar en cuenta las comorbilidades y factores de riesgo del paciente, pero también el perfil de eficacia y efectos adversos del medicamento, la morbilidad que implica, la adherencia y su costo efectividad. Solo individualizado el tratamiento se podrán efectivamente minimizar el riesgo de eventos tromboembólicos y sangrados.

Abstract

Hip and knee arthroplasty is one of the most performed orthopedic procedures due to its potential to improve people's quality of life. One of its most severe complications is the spectrum of venous thromboembolism, which before thromboprophylaxis occurred in up to 80% of cases. Advances in surgical technique, recovery protocols, and the widespread use of thromboprophylaxis have caused the incidence of VTE to drop significantly. However, it is still not clear which thromboprophylaxis option is superior in efficacy and safety, nor how individual risk can be objectively stratified to decide on a pharmacological strategy. Therefore, the clinician must pay attention to the patient's comorbidities and risk factors, but also the efficacy profile and adverse effects of the drug, the morbidity involved, adherence, and its cost-effectiveness. Only individualized treatment can effectively minimize the risk of thromboembolic events and bleeding.

Justificación

En la década de 1960, se inició la era moderna de la artroplastia articular tras la primera implantación exitosa de una endoprótesis de cadera de larga duración. Más de medio siglo después, en la década de 2020, se calcula que realizan aproximadamente 1,5 millones de artroplastias totales de cadera y rodilla cada año solo en los Estados Unidos¹.

La artroplastia o reemplazo total de cadera (RTC) es uno de los procedimientos ortopédicos más exitosos que se realizan en la actualidad. Para pacientes con coxalgia debido a una variedad de condiciones, RTC puede aliviar el dolor y restaurar la función marcando una mejoría significativa en mejorar la calidad de vida². Su éxito e importancia fue reconocido en 2007 por la revista The Lancet, al describirla como la cirugía del siglo³.

De igual manera, la artroplastia o reemplazo total de rodilla (RTR) es otro de los procedimientos ortopédicos más realizados. Para el año 2010, se realizan más de 600 mil RTR anualmente en los Estados Unidos y desde entonces su frecuencia solo ha aumentado. Se espera que para 2050 la cantidad de RTR realizadas anualmente aumento en 143 % en comparación con 2012⁴.

A pesar de los éxitos que suponen el RTC y RTR, desde su aparición se relacionaron con aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos, produciendo en sus inicios la muerte por tromboembolismo pulmonar (TEP) hasta a 3% de los pacientes

sometidos a una artroplastia. Afortunadamente, el uso rutinario de tromboprofilaxis y mejorías en la atención preoperatoria han disminuido la incidencia de eventos tromboembólicos a menos del 0,2%¹.

Hay pocas dudas de que la profilaxis para tromboembolismo venoso (TEV) es necesaria en pacientes ortopédicos que se someten a operaciones mayores, incluidos los reemplazos articulares de extremidades inferiores. Sin embargo, la tromboprofilaxis sigue siendo un tema controvertido en ortopedia, incluso a pesar de los múltiples ensayos clínicos y creciente evidencia con la que se cuenta sobre el tema. La controversia radica en la elección del tratamiento farmacológico que maximice protección contra TEV, minimice los riesgos de sangrado y optimice los costos asociados a los cuidados de la salud⁵.

En tiempos donde los sistemas de salud se encuentran avasallados por crecientes costos, listas de espera y limitados recursos, resulta vital maximizar la eficiencia con la que se resuelve cada patología. La inversión de la pirámide poblacional que experimenta nuestro país arrastra consigo un aumento en la incidencia de osteoartrosis y subsecuentemente una creciente necesidad artroplastias⁶. Por tal razón, resulta crítico que el aumento en la demanda por artroplastias esté acompañado por la elección de tromboprofilaxis que se ajuste a un proceso racional y basado en la evidencia que permita optimizar la utilización de recursos, minimizando riesgos y maximizando beneficios.

Objetivos

Objetivo general:

- Compilar la evidencia actual para la elección fármaco idóneo como tromboprofilaxis en cirugía de reemplazo articular en adultos.

Objetivos específicos:

1. Delinear los procedimientos del reemplazo total de cadera y rodillas, así como sus indicaciones y complicaciones potenciales.
2. Describir los conceptos actuales de la cascada de la coagulación y su relación con la fisiopatología de la trombosis venosa profunda.
3. Identificar en la literatura los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda y las medidas de prevención utilizadas.
4. Desglosar los diferentes fármacos usados como tromboprofilaxis y su mecanismo de acción.
5. Enumerar la evidencia que compara la efectividad de los diferentes fármacos como tromboprofilaxis en cirugía de reemplazo articular en adultos.

Metodología

Se realiza una revisión bibliográfica en las bases de datos: PubMed, Cochrane, Scielo, Google Scholar, AccessMedicine y AccessMedicina. Para la búsqueda se utilizaron las palabras: “Tromboembolismo venoso en reemplazo articular”, “Trombopprofilaxis en artroplastia”, “aspirina en reemplazo articular”, “inhibidores de Xa en reemplazo articular”, “artroplastia cadera y rodilla”, “trombopprofilaxis con enoxaparina”, seleccionado la literatura pertinente. La búsqueda incluye libros, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos y guías de manejo. Como criterios de inclusión se toman en cuenta bibliografía pertinente en inglés y español, desde 2012 a la actualidad. Se excluye literatura en otros idiomas y de 2012.

La bibliografía es citada a través del formato de la Asociación Americana de Medicina (AMA) para facilitar la lectura y búsqueda de referencias.

Introducción

La artroplastia total de cadera y rodilla son dos de los procedimientos ortopédicos más exitosos y frecuentes en la actualidad. Estas cirugías han demostrado ser altamente efectivas para aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con osteoartrosis y otras afecciones de la cadera y la rodilla. Sin embargo, desde sus inicios, estos procedimientos también han estado relacionados con un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos, lo que llevó a la introducción de la tromboprofilaxis como parte integral del cuidado postoperatorio. A pesar el papel esencial de la tromboprofilaxis, la elección del tratamiento farmacológico óptimo sigue siendo un tema controvertido en la ortopedia.

En un contexto en el que los sistemas de salud enfrentan crecientes desafíos, como el aumento en la demanda de artroplastias debido al envejecimiento de la población y la mayor incidencia de osteoartritis, es crucial adoptar estrategias basadas en la evidencia para optimizar recursos y garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos.

A continuación, se hará una revisión exhaustiva sobre el panorama actual de la artroplastia, el tromboembolismo venoso, las opciones de tromboprofilaxis y la literatura que guía la elección del tratamiento.

Artroplastia total de cadera y de rodilla

Historia

La artroplastia total de cadera -también denominada reemplazo total de cadera (RTC)- ha revolucionado el manejo de pacientes con artritis desde la década de 1960, proporcionando resultados duraderos y mejorando significativamente la calidad de vida, incluso para pacientes más jóvenes involucrados en actividades físicamente exigentes^{3,7}. Los orígenes de la artroplastia de cadera se remontan a finales del siglo XIX y principios del XX con la artroplastia interposicional, que más tarde fue reemplazada por la introducción de copas de vitallium en 1938³. Wiles es acreditado con el desarrollo del primer reemplazo total de cadera protésico en 1938, y las innovaciones posteriores de Sir John Charnley, el padre del RTC, llevaron al establecimiento de los principios modernos del RTC^{2,3}. Las principales contribuciones de Charnley incluyen el concepto de artroplastia de torque de baja fricción, el uso de cemento acrílico para la fijación y la introducción de polietileno de alta densidad como material de soporte³. Hoy en día, tanto las prótesis de cadera cementadas como las no cementadas, habilitadas por avances en bioingeniería, proporcionan una fijación duradera, así como resultados adecuados y predecibles¹.

La artroplastia o reemplazo total de rodilla (RTR) ha evolucionado significativamente desde la década de 1970, con mejoras en el diseño de prótesis, instrumentación quirúrgica y técnicas^{8,9}. La introducción de la prótesis total condilar por Insall y colaboradores en 1973 marcó el comienzo de la era del RTR, con el diseño centrado en consideraciones mecánicas sobre la cinemática anatómica normal del

movimiento de la rodilla⁹. Este diseño, que sacrificó ambos ligamentos cruzados para mantener la estabilidad en el plano sagital, estableció el estándar para la supervivencia de RTR e influyó en los diseños futuros⁹. Para mejorar la durabilidad de la prótesis, se hizo crucial desarrollar instrumentos para un ajuste confiable y consistente, y a principios de la década de 1990, surgió la cirugía ortopédica asistida por computadora para la implantación de prótesis de rodilla en Grenoble, Francia⁸. A principios de la década de 2000 se desarrollaron varios sistemas de navegación, algunos incorporando imágenes preoperatorias o intraoperatorias y otros sin imágenes, perfeccionando aún más los procedimientos de RTR⁸. Como resultado, los diseños modernos del RTR han logrado supervivencias a largo plazo superiores al 90% en seguimientos de 15 a 20 años⁹.

Estadística

En la actualidad, se realizan más de 1 millón de artroplastia de cadera y rodilla en los Estados Unidos cada año, y se espera que estas cifras aumenten en el futuro^{10,11}. A nivel mundial, más de 500,000 personas reciben reemplazo de articulaciones artificiales cada año debido a fracturas, osteoartritis, tumores óseos y otras enfermedades; en China en particular, entre 30,000 y 50,000 personas se someten a RTC anualmente¹². Para 2040, se proyecta que los recuentos anuales totales de RTC y RTR aumentarán en un 284% y un 401%, respectivamente, en comparación con las cifras de 2014^{4,13}.

Indicaciones

El RTC se realiza en pacientes con afecciones que afectan negativamente la articulación de la cadera, como la osteoartritis, artritis inflamatorias, síndrome de pinzamiento femoroacetabular, displasia de cadera, enfermedades infantiles de la cadera, traumatismos, neoplasias y osteonecrosis². Aunque el RTC solía ser más

comúnmente realizado en pacientes de 60 a 75 años, el rango de edad se ha expandido debido al envejecimiento de la población y es común que incluya personas mayores de 80 años¹⁴. Antes de recomendar un RTC, se deben intentar medidas conservadoras, como la pérdida de peso, analgésicos no opioides, modificación de actividades, ejercicio de bajo impacto y dispositivos de asistencia para la movilidad¹⁴. Un RTC está justificada cuando, a pesar de estas medidas, el paciente presenta dolor en reposo, dolor con movimiento y carga de peso que impiden trabajar o realizar actividades de la vida diaria¹⁵. La cirugía bilateral de cadera se indica en pacientes en buen estado de salud con afectación severa bilateral, ya que la rehabilitación puede ser difícil si solo se realiza cirugía en un lado y se relaciona con mayor incidencia de complicaciones¹⁴.

La osteoartritis (OA) de rodilla es una de las principales causas de discapacidad en adultos mayores de 65 años, causando dolor y déficits funcionales significativos¹⁶. Un RTR se realiza generalmente por destrucción del cartílago articular debido a osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad articular degenerativa postraumática u osteonecrosis⁴. La indicación principal para la RTR es aliviar el dolor causado por artritis severa, con o sin deformidad significativa, excluyendo previamente otras fuentes de dolor⁹. Un RTR se indica generalmente en pacientes mayores con estilos de vida más sedentarios, pero puede estar indicado en pacientes más jóvenes con discapacidad funcional significativa debido a OA u otras causas patológicas⁹. La deformidad puede convertirse en la principal indicación para la artroplastia en pacientes con artritis moderada o severa cuando la progresión de la deformidad puede amenazar el resultado esperado de una artroplastia futura⁹. Las secuelas de artritis séptica pueden llegar a requerir artroplastia, siempre y cuando se compruebe erradicada la infección mediante pruebas preoperatorias

adecuadas⁴. Los tumores óseos que involucran la rodilla ya sean primarios o metastásicos, a veces requieren artroplastia, incluyendo el uso de mega prótesis como parte de la cirugía de salvamento de extremidades⁴.

En pacientes que presentan OA de cadera y rodilla ipsilateral, se debe considerar un RTC antes del RTR, ya que la rehabilitación es más fácil con un RTC y gonartrosis a rehabilitarse de un RTR con coxartrosis⁹.

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones relativas de un RTC están la incapacidad para caminar no relacionada con el trastorno de cadera en sí, ausencia de función del músculo abductor de cadera, déficit neurológico progresivo, articulación neuropática (Charcot) y personas con obesidad severa². Las contraindicaciones absolutas para la RTC incluyen infección activa de la articulación de la cadera o cualquier otra región e inestabilidades médicas que aumenten significativamente el riesgo de morbilidad o mortalidad (por ejemplo, infarto de miocardio reciente, angina estable, insuficiencia cardíaca, anemia severa), inmadurez esquelética, cuadriplejía o debilidad muscular permanente o irreversible sin dolor¹⁴. Por otro lado, la bacteriuria asintomática no se ha asociado con infecciones del sitio quirúrgico posoperatorio y no debe considerarse una contraindicación¹⁴. Las contraindicaciones absolutas para la artroplastia total de rodilla (RTR) incluyen sepsis reciente o actual en la rodilla, una fuente remota de infección en curso, discontinuidad del mecanismo extensor o disfunción severa, deformidad en recurvatum secundaria a debilidad neuromuscular y la presencia de una artrodesis de rodilla indolora y bien funcional, isquemia crónica de extremidades inferiores e inmadurez esquelética⁹. Las contraindicaciones relativas son numerosas y debatibles e incluyen

condiciones médicas que comprometen la capacidad del paciente para tolerar la anestesia o las demandas metabólicas de la cirugía y rehabilitación, enfermedad aterosclerótica ipsilateral, afecciones cutáneas (como psoriasis) dentro del campo operatorio, enfermedad venosa con celulitis recurrente, artropatía neuropática, obesidad muy severa ($IMC \geq 45$), infecciones recurrentes del tracto urinario y antecedentes de osteomielitis en las proximidades de la rodilla⁴.

Alternativas a la artroplastia

Para pacientes con osteoartritis de cadera, las medidas de tratamiento no quirúrgico generalmente incluyen reducción de peso, fisioterapia, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dispositivos de asistencia (como un bastón) e inyecciones intraarticulares de glucocorticoides². En casos de artritis inflamatoria de la cadera (por ejemplo, artritis reumatoide o espondiloartropatía), el RTC se ofrece para abordar los síntomas de la enfermedad estructural avanzada y no los del trastorno inflamatorio subyacente, que se trata médicamente². En casos seleccionados, se pueden discutir con el paciente otros procedimientos quirúrgicos como hemiarthroplastia, recubrimiento de cadera, artrodesis y osteotomía de cadera². Las osteotomías femorales o periacetabulares pueden considerarse en pacientes jóvenes con osteoartritis si la articulación no está muy incongruente y se mantiene un movimiento adecuado; en pacientes con displasia la osteotomía periacetabular puede reducir la necesidad de injertos óseos estructurales si se requiere convertir posteriormente a artroplastia¹⁴. La artrodesis se realiza con menos frecuencia hoy en día, pero sigue siendo una opción viable para pacientes jóvenes con osteonecrosis o artritis postraumática, adicionalmente, la misma se puede convertir más adelante en un RTC¹⁴.

De igual manera, en el caso de la rodilla, antes de considerar la cirugía se deben agotar las medidas de tratamiento conservador, incluyendo: fisioterapia, medicamentos antiinflamatorios, inyecciones intraarticulares, modificaciones de actividad y uso de un bastón para la deambulación⁹. Si fracasan, se debe discutir con el paciente la idoneidad de otras alternativas quirúrgicas como artroscopía, osteotomía, recubrimiento articular y artroplastia unicompartmental⁴. Las diversas opciones dependen de factores como la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, cambios condrales tempranos con pérdida mínima de espacio articular), la extensión y ubicación de la enfermedad (unicompartmental, bicompartimental o tricompartmental), el proceso patológico que causa la enfermedad articular (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, etc.) y las preferencias del paciente en cuanto a riesgos y ventajas asociadas con cada opción⁴.

Procedimiento

Un RTC consiste en un componente femoral, uno acetabular y una superficie de contacto. La mayoría de los sistemas son modulares, con un vástago femoral, cabeza femoral, revestimiento acetabular y revestimiento acetabular (denominado en inglés liner) separados, lo que brinda al cirujano una gran flexibilidad para abordar situaciones intraoperatorias o variaciones anatómicas¹⁴. La fijación de los componentes protésicos al hueso del paciente se puede lograr mediante dos técnicas: sin cemento, en la que se confía en el crecimiento óseo en o sobre la superficie porosa del implante ajustado a presión en el hueso circundante, o mediante el uso de cemento de metilmetacrilato en pacientes con mala calidad ósea¹⁴. La técnica quirúrgica para la RTC ha evolucionado desde su introducción, incluyendo una variedad de enfoques quirúrgicos para cada paso,

pero de manera resumida se incluyen como mínimo: incisión quirúrgica, exposición de la articulación de la cadera, corte del cuello femoral (con o sin luxación), extracción de la cabeza femoral, rimado del acetábulo e inserción de la copa (con o sin fijación), rimado del fémur e inserción del vástago, colocación de la cabeza esférica en el vástago, reducción de la cadera y cierre de la herida quirúrgica².

En un RTR se realiza resección de las superficies articulares afectadas de la rodilla, seguida de la colocación de componentes protésicos de metal y polietileno⁴. La prótesis condilar total de Insall funciona como la base de los diseños actuales. Todas las RTR consisten en un componente femoral, uno tibial y uno patelar, con sistemas modulares y numerosos fabricantes y variantes disponibles⁴. Los diseños pueden conservar o eliminar el ligamento cruzado posterior (LCP) y, generalmente, requieren la resección del ligamento cruzado anterior (LCA). La fijación protésica puede realizarse con cemento o mediante el crecimiento óseo en la superficie del implante (sin cemento)⁴. El “resurfacing” patelar, un tema controvertido, puede realizarse con un botón de polietileno. El equilibrio de tejidos blandos puede requerir liberaciones ligamentosas, especialmente en rodillas con deformidades significativas⁴. Tras limpiar las superficies óseas, los componentes femoral y tibial se preparan y se colocan, ya sea con o sin aplicación previa de cemento⁴. Finalmente, se cierra la herida en capas, comenzando por el retináculo, luego la grasa, el tejido subcutáneo y la piel. Se debería liberar el torniquete antes del cierre para evaluar hemorragias y lograr la hemostasia, así previniendo sangrados⁴.

Recuperación

La recuperación postoperatoria después de un RTC y RTR depende de múltiples variables, incluyendo el régimen anestésico, la educación del paciente y la asistencia postoperatoria¹¹. La movilización y la fisioterapia tempranas son esenciales para facilitar la recuperación y prevenir la trombosis venosa profunda (TVP)². El protocolo ERAS (recuperación intensificada después de la cirugía) se asocia con una disminución en las transfusiones, las complicaciones y la duración de la estancia hospitalaria; sin embargo, la evidencia demuestra que no tiene impacto en la incidencia de TEV¹¹. La rehabilitación postoperatoria debe incluir el manejo del dolor, la profilaxis contra la tromboembolia venosa, la minimización de la morbilidad postoperatoria y la fisioterapia adecuada⁴. Si bien, no existe consenso sobre la frecuencia, duración o intensidad óptimas de los protocolos de rehabilitación física en pacientes posterior a artroplastia, un programa de fisioterapia bien estructurado es fundamental para lograr un resultado exitoso⁴.

Complicaciones

La presentación de complicaciones asociadas al RTC y RTR varían entre el 3.2% y el 8.0%, con diferencias significativas entre centros y cirujanos¹¹. Estas incluyen complicaciones generales, como las relacionadas con la anestesia, enfermedades médicas comórbidas, medicamentos y reacciones alérgicas¹⁵, así como complicaciones específicas de la cirugía de rodilla y cadera, como: sangrado, fracturas transoperatorias o periprotésicas, lesiones nerviosas, discrepancia de longitud de las extremidades, infección de la prótesis articular, luxación, secuelas del degradación del metal, síndrome de implantación del cemento, osteólisis, aflojamiento aséptico, osificación heterotópica y TEV¹⁵. La pérdida de sangre durante una artroplastia puede aumentar el riesgo de

complicaciones cardiovasculares y neurológicas, así como la necesidad de transfusiones de sangre; por lo que se han tomado medidas en tanto en la técnica quirúrgica como con la administración de ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, que se utiliza cada vez más en la artroplastia para minimizar la pérdida de sangre y reducir la necesidad de transfusiones². La TVP y el TEP son complicaciones temidas en estas cirugías, con una incidencia histórica del 40-88% previo al uso de tromboprolifaxis⁴ subrayando la importancia de su administración adecuada.

Tromboembolismo venoso

El TEV, que comprende la TVP en las extremidades y el TEP, es una causa importante de morbilidad a largo plazo, mortalidad prevenible y costos significativos para el sistema de atención médica^{7,17}. En Estados Unidos, el costo estimado de un evento de TEV después de un año es aproximadamente 33,000 USD por cada paciente¹⁷ y la carga financiera asociada del sistema se calcula en hasta 10.000 millones USD anuales¹⁸.

La TVP afecta comúnmente la extremidad inferior y puede ser el resultado de factores hereditarios o adquiridos¹⁹⁻²¹, sin embargo, hasta el 10% de los eventos pueden ocurrir en otras ubicaciones vasculares¹⁹. La trombosis en las venas superficiales (SVT) es menos grave que la TVP, pero puede progresar a TVP y/o TEP²¹.

La formación de coágulos de sangre se basa en la tríada de Virchow, que incluye flujo sanguíneo anormal (principalmente estasis venosa), lesión endotelial e hipercoagulabilidad²². El TEV puede ser una complicación devastadora de la cirugía ortopédica debido al trauma quirúrgico y la inmovilidad perioperatoria¹⁷.

Epidemiología

La TVP se produce a una tasa anual de 1-8 de cada 1000 adultos, y la muerte se produce en el plazo de un mes en el 5,5 % de los pacientes²³. La complicación más devastadora de la TVP es el TEP, que se estima que tiene una tasa de mortalidad de hasta el 30 % dentro de 30 días^{19,24}. La insuficiencia venosa crónica y el síndrome posttrombótico son secuelas comunes de la TVP que tienen un efecto dramático en la calidad de vida²⁴.

En Estados Unidos, se estima que se presentan entre 300,000 y 600,000 nuevos casos de TEV al año, resultando en aproximadamente 60,000 a 80,000 muertes atribuidas a TVP o TEP anualmente¹⁹. Los datos del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) informaron una tasa de mortalidad de 28 días del 9 % por TVP y una tasa de mortalidad del 15 % por TEP, aunque en el contexto de cáncer llega a una mortalidad del 25%¹⁹. Sin embargo, la incidencia de TEV ha disminuido en las últimas décadas debido a mejoras en el diagnóstico y tratamiento²⁵. Lamentablemente en Costa Rica las estadísticas son escasas, en un estudio realizado en el Hospital Calderón Guardia que abarca los meses de marzo-junio de 2015, se documentaron un total de 21 pacientes con diagnóstico de TEP²⁶.

La incidencia es similar en hombres y mujeres cuando se ajusta por factores relacionados con la reproducción y el control de la natalidad, mientras que aumenta de manera importante con la edad, entre los 30-49 años la incidencia es de 2-3 por 10.000 años-persona y pasa a 20 por 10.000 años-persona a los 70-79 años¹⁹.

Fisiología de la coagulación

La coagulación sanguínea es un proceso finamente regulado en el cual la sangre se mantiene en estado líquido dentro del sistema vascular y coagula rápidamente cuando se expone a superficies subendoteliales en sitios de lesión vascular²⁷. El sistema de coagulación es una interacción altamente compleja y regulada de células y proteínas plasmáticas, con el fin de activarse de manera inmediata cuando se requiere controlar la hemorragia y limitar su actividad al sitio de pérdida de sangre²⁸.

Cuando se produce una lesión vascular, se expone el factor tisular (TF), que activa las plaquetas y el sistema de coagulación, dando lugar a la formación de trombina y,

posteriormente, fibrina^{27,28}. La hemostasia se divide en tres procesos principales: hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis²⁸.

La hemostasia primaria implica la vasoconstricción y la adhesión y activación plaquetaria en sitios de lesión endotelial. La hemostasia secundaria se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación²⁸.

La iniciación ocurre en la superficie de las células lesionadas, donde el TF (también llamado tromboplastina) activa el factor VII, formando el complejo TF-VIIa, que activa los factores IX y X. Juntos en la superficie de la célula lesionada, los factores Xa (una enzima) y Va (un cofactor, activado a partir del factor V por el factor Xa) catalizan la conversión de protrombina (II) a trombina (IIa). La trombina, escinde la proteína plasmática omnipresente fibrinógeno en monómeros de fibrina, pequeñas proteínas insolubles que pueden polimerizarse entre sí para formar el complejo fibrina; sin embargo, la cantidad de trombina formada en el sitio de la célula lesionada es insuficiente por sí misma para producir suficiente fibrina para estabilizar el tapón de plaquetas²⁸.

La amplificación tiene lugar en la superficie de las plaquetas, donde la trombina producida en la fase de iniciación activa las plaquetas y los factores de coagulación V, VIII y XI presentes en la superficie plaquetaria. El factor VIII normalmente forma complejos con el factor von Willebrand (vWF), la proteína que permite que las plaquetas se adhieran a las células endoteliales. La trombina activa el factor VIII al liberarlo del vWF. También activa tanto V como XI, lo que les permite unirse a la superficie de las plaquetas. El factor XIa luego cataliza la activación de IX a IXa, proporcionando factor IXa suplementario en la superficie de las plaquetas²⁸.

La propagación involucra plaquetas activadas que reclutan otras plaquetas circulantes al sitio de la lesión del vaso y la formación de dos complejos principales: tenasa y protrombinasa, que son cruciales para la producción de fibrina. Los factores VIIIa y IXa forman el complejo tenasa en la superficie de las plaquetas en presencia de PL y calcio ($VIIIaIXaCa^{2+}+PL$). Juntos, activan el factor X en la superficie de las plaquetas. Luego, el factor Xa forma el complejo de protrombinasa con el factor Va en la superficie de las plaquetas, de nuevo en presencia de PL y calcio ($XaVaCa^{2+}+PL$). Este complejo cataliza la escisión de protrombina (II) a trombina (IIa) y puede convertir múltiples moléculas por complejo. A medida que las plaquetas activadas reclutan más plaquetas circulantes en el sitio de la lesión, una masa crítica de plaquetas conduce a un aumento repentino de la generación de trombina. Esto, a su vez, conduce a la formación de suficiente fibrina para estabilizar el tapón de plaquetas. Este polímero de fibrina se solidifica aún más mediante reticulaciones químicas catalizadas por el factor XIIIa, que a su vez es activado por la trombina. El Factor XIIIa también incorpora antiplasmina α_2 en el coágulo para protegerlo de las proteasas fibrinolíticas²⁸.

El sistema de coagulación siempre está activo y generando trombina a niveles muy bajos, preparado para una generación explosiva de trombina cuando sea necesario²⁹.

Los factores de coagulación, que en su mayoría son producidos por el hígado, son proteínas plasmáticas inactivas que se activan mediante la escisión enzimática cuando son necesarios²⁸. Los factores II, VII, IX y X son particularmente importantes, ya que dependen de la enzima hepática γ -carboxilasa, que a su vez depende de la vitamina K²⁸.

El anticoagulante oral warfarina actúa interfiriendo con la actividad de la vitamina K y afecta estos factores²⁸.

La formación de trombos se ve afectada por mecanismos que regulan la estructura y estabilidad de la fibrina, incluyendo variantes específicas de fibrinógeno que alteran la formación, resistencia y estructura de la fibrina¹⁹.

Plaquetas

Las plaquetas son los elementos formados más pequeños en la sangre, son anucleadas y se originan de células más grandes y multinucleadas llamadas megacariocitos, presentes en la médula ósea²⁸.

Las plaquetas son componentes integrales del sistema de coagulación, y sus membranas proveen una fuente importante de fosfolípidos, necesarios para el funcionamiento de las proteínas del sistema de coagulación²⁸. Estas membranas también contienen receptores que permiten la adhesión plaquetaria a las células endoteliales, facilitando la formación de un tapón plaquetario en respuesta a una lesión en los vasos sanguíneos. Esto previene una mayor pérdida de sangre después de un trauma y limita la respuesta de coagulación al sitio de la lesión²⁸.

El citoplasma de las plaquetas también es crucial para su función, especialmente los gránulos densos y alfa intracelulares. La activación plaquetaria, también conocida como "degranulación", puede ser iniciada por la exposición de las plaquetas al factor de coagulación sanguínea activado, la trombina, el adenosín 5'-difosfato (ADP) o el colágeno²⁸. La última reacción es probablemente la más importante, ya que ocurre cuando el colágeno, normalmente presente en la membrana basal debajo de las células

endoteliales, se expone a la sangre después de una lesión. La activación plaquetaria también puede ser inducida por la exposición al factor activador plaquetario (PAF), el tromboxano A₂, la serotonina y la epinefrina²⁸.

Durante la activación plaquetaria, los gránulos densos y alfa liberan más activadores de la actividad plaquetaria, como el ADP y el factor 4 plaquetario (PF4), que también puede unirse a las células endoteliales²⁸. Tras la activación, las plaquetas cambian de forma, pasando de ser discoides a esféricas con extensiones filopodiales, y finalmente a una forma aplanada que permite una cobertura adecuada del sitio de la lesión vascular. El último paso en la actividad plaquetaria es la agregación, en la cual las plaquetas se adhieren entre sí, consolidando el tapón plaquetario²⁸.

Control de la coagulación

La fibrinólisis implica el proceso de descomposición de la fibrina en sus productos de degradación. La plasmina es la principal enzima catalítica en este proceso, escindiendo la fibrina lo que resulta en la ruptura del coágulo y la creación de productos de degradación de la fibrina que a su vez inhiben la trombina²⁸. La trombina, actuando de manera negativa en la retroalimentación, ayuda a catalizar la formación de plasmina a partir de la proteína precursora inactiva, plasminógeno. El plasminógeno también puede ser escindido por el activador del plasminógeno tisular (tPA) para formar plasmina, la eficiencia catalítica de la activación del tPA del plasminógeno aumenta más de 300 veces en presencia de fibrina²⁷, los inhibidores de la fibrinólisis incluyen el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y la α 2-antiplasmina^{27,28}.

Además de la vía fibrinolítica, los controles del sistema de coagulación (es decir, el sistema anticoagulante) también involucran diversos bucles de retroalimentación e

inhibidores. El factor Xa se une a otra proteína plasmática llamada inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). El TFPI no solo inhibe la actividad del factor Xa en sí, sino que también impide que el Xa se una a la superficie de las plaquetas. Además, la actividad de la protrombinasa solo puede mantenerse si la lesión inicial continúa generando suficiente factor IXa y VIIIa (en forma de complejo tenasa) para activar más factor X en las superficies plaquetarias²⁸.

Otros anticoagulantes incluyen un grupo de inhibidores de los factores de coagulación, compuestos por antitrombina (AT), proteína S y proteína C²⁸. La AT es un inhibidor de proteasas y bloquea físicamente la acción de las serinas proteasas en el sistema de coagulación. Su actividad se potencia hasta 2000 veces en presencia de la heparina^{27,28}. La proteína C, activada por trombina, escinde el factor Va en una forma inactiva, de modo que el complejo protrombinasa no puede actuar convertir la protrombina (II) en trombina (IIa)²⁷. La proteína C requiere proteína S como cofactor. Este complejo también inactiva el factor VIIIa²⁸. Bajo condiciones normales, estos factores limitan la producción de trombina para prevenir la perpetuación de la coagulación y la formación de trombos¹⁹.

Valoración del proceso de coagulación en el laboratorio

Existen pruebas para determinar tanto el nivel absoluto como la actividad de cada uno de los factores de coagulación. Sin embargo, en la práctica, hay dos pruebas in vitro comunes de la función de coagulación, ambas informadas en términos de "segundos requeridos para formar un coágulo": el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)²⁸.

La sangre entera normalmente coagula en 4 a 8 minutos cuando se coloca en un tubo de vidrio²⁷. Bajo estas condiciones, el contacto de la sangre con el vidrio activa el factor XII, iniciando así la coagulación a través de la vía intrínseca²⁷. El tiempo de coagulación después de la recalcificación se acorta a 26-33 segundos mediante la adición de fosfolípidos cargados negativamente y sustancias particuladas, como sílice, caolín o celita, que activan el factor XII; la medición de esto se denomina tiempo de TTPa²⁷. Alternativamente, el plasma recalcificado coagula en 12 a 14 segundos después de agregar "tromboplastina" (una mezcla de TF y fosfolípido) y calcio; la medición de esto se denomina tiempo de protrombina (TP)²⁷. El TP se informa clínicamente con su prueba complementaria, el índice internacional normalizado (INR), que elimina el impacto de la pureza de diferentes lotes de protrombina en el resultado del TP²⁸.

El TP evalúa la vía extrínseca (dependientes del TF) y la vía común de la cascada de coagulación clásica y se utiliza clínicamente para monitorear los efectos de la warfarina²⁸. El TTPa evalúa la vía intrínseca (no dependientes de TF) y la vía común comunes, este se prolonga más fácilmente cuando hay niveles reducidos de actividad del factor VIII o factor IX, independientemente de si estos factores están presentes en bajas concentraciones o están presentes en concentraciones normales, pero están siendo inhibidos activamente por otras moléculas²⁸. El TTPa también es muy sensible a la presencia de heparina unida a la antitrombina (AT) y se utiliza para monitorear los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada (HNF)²⁸.

Fisiopatología

Rudolph Virchow en 1884 describió tres factores principales que predisponen al desarrollo de trombos: alteraciones en el flujo sanguíneo (estasis), lesiones en el

endotelio vascular y alteraciones en los componentes sanguíneos (hipercoagulabilidad)^{20,21,30}.

La TVP se desarrolla debido a la activación de la cascada de coagulación, principalmente debido a la exposición del factor tisular, que resulta en la formación de trombina y la conversión subsiguiente de fibrinógeno en fibrina¹⁹. La tríada de Virchow sigue siendo válida y proporciona una descripción general de la patogénesis de la trombosis venosa; sin embargo, la formación de trombos es un proceso complejo que involucra otros mecanismos, como daño endotelial, macrófagos, eritrocitos y plaquetas²⁵.

El primer paso en el desarrollo de TVP es una lesión en el endotelio venoso debido a la inflamación local/sistémica y la hipoxemia sanguínea. La lesión endotelial conduce a la disminución de las vías anticoagulantes y al aumento de proteínas protrombóticas y moléculas de adhesión, como el factor tisular (TF), la P-selectina, la E-selectina y el factor de von Willebrand (vWF), que atrapan leucocitos y plaquetas²⁵. Además, los neutrófilos liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que actúan como un andamio para la formación de trombos, induciendo la adhesión y activación de plaquetas y manteniendo la estabilidad del trombo²⁵.

Adicionalmente, las plaquetas pueden activarse por injurias y procesos inflamatorios. Las plaquetas expresan receptores tipo Toll (TLR) intracelulares y de membrana que se unen a patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que resulta en la activación plaquetaria. PAMP y DAMP también son reconocidos por TLR expresados por varias células inmunitarias. Después de unirse a PAMP y DAMP, las células inmunitarias generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS) y producen citocinas, como el

factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-17A y el interferón^{20,25}. La unión de las plaquetas al vWF y de los leucocitos a la P-selectina y E-selectina conduce, por un lado, a la activación y agregación plaquetaria y, por otro, a la liberación del factor tisular (TF). En particular, el aumento en la producción de TF conduce a la activación de la vía extrínseca de coagulación, con la formación final de fibrina y la captura de eritrocitos y plaquetas, lo que resulta en la formación de un trombo rico en eritrocitos²⁵.

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica o con trauma ortopédico, todos los elementos de la tríada de Virchow están presentes: 1) el uso de torniquete, inmovilización y reposo en cama provoca estasis venosa; 2) las manipulaciones quirúrgicas de la extremidad causan lesiones endoteliales vasculares; 3) el trauma aumenta los agentes tromboplastina; y 4) el uso de cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA) aumenta la hipercoagulabilidad³⁰.

Factores de riesgo para TEV

Entre los factores de riesgo para TEV se encuentran causas genéticas de trombofilias, edad >40 años, sexo masculino, enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, fibrilación auricular, malignidad, uso de anticonceptivos, embarazo, puerperio, vuelos largos, terapia anti-estrogénica, inmovilidad, TEV previo, tabaquismo y obesidad^{20,31}. Los pacientes con COVID-19 presentan un riesgo significativo, se ha observado una incidencia de TVP y TEP en el 14.8% y 16.5% respectivamente³². En general, se puede identificar un factor de riesgo en más del 80% de los pacientes con trombosis venosa, si bien generalmente presentan varios²¹.

No todos los factores identificados dan el mismo riesgo de TEV y, con base en los resultados de grandes estudios observacionales, se clasificaron ampliamente en débil (OR <2), moderado (OR 2-9) y fuerte (OR >9) por la guía de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico y manejo de TEP agudo²⁵. Los fuertes factores de riesgo incluyen fractura de cadera o pierna, reemplazo de cadera o rodilla, cirugía general mayor, traumatismo mayor y lesión de la médula espinal; los factores de riesgo moderados incluyen cirugía artroscópica de rodilla, catéteres venosos centrales, quimioterapia, insuficiencia cardíaca o respiratoria congestiva, terapia de reemplazo hormonal, malignidad, terapia con anticonceptivos orales, accidente cerebrovascular parálítico, embarazo/postparto, TEV anterior y trombofilia; mientras que los factores de riesgo débiles incluyen reposo en cama > 3 días, inmovilización y postración en cama, edad avanzada, cirugía laparoscópica, obesidad, embarazo/anteparto y venas varicosas. El riesgo para TEV que confieren los diferentes factores es acumulativos³⁰.

Pacientes sometidos a cirugía suelen tener varios factores de riesgo descritos por la triada de Virchow, por ejemplo, la inmovilidad durante en cirugías ortopédicas mayores, aumenta la hipercoagulabilidad^{25,33}, de tal manera hasta el 25 % de todos los casos se pueden atribuir a una cirugía reciente²³. El riesgo de TEP aumenta en el periodo postoperatorio tanto temprano (<6 semanas) como tardío (desde 6 hasta 18 semanas) independientemente del tipo de procedimiento, siendo mayor en cirugías de fracturas (OR 4,23 (IC 95%, 3,01-5,92), mientras que para artroplastia es menor, pero sigue siendo significativo (OR, 2,26; IC95%, 1,53-3,35). El riesgo de TEP posoperatoria no es

clínicamente significativo más allá de las 18 semanas posteriores a la cirugía para todos los tipos de procedimientos²³.

Presentación clínica

La TVP se presenta como dolor en la pierna, edema, un cordón palpable que representa un vaso trombosado, descoloración, distensión venosa, prominencia de las venas superficiales y cianosis³⁴. La clínica de la TVP es inespecífica, ya que cada síntoma o signo puede ser causado por trastornos no trombóticos. La excepción es la flema cerúlea dolens, en la cual la trombosis masiva iliofemoral produce una presentación evidente, pero este solo ocurre en 1% de los pacientes con TVP sintomática³⁴. La sospecha clínica de TVP no se confirma mediante pruebas objetivas en el 50% al 85% de los pacientes³⁴.

Las características clínicas del TEP incluyen síntomas y signos que pueden solaparse, como disnea y taquipnea transitorias en ausencia de otras características clínicas; dolor torácico pleurítico, tos, hemoptisis, derrame pleural e infiltrados pulmonares en radiografías de tórax causados por infarto pulmonar o atelectasia congestiva; clínica de insuficiencia cardíaca derecha; colapso cardiovascular con hipotensión, síncope y coma (generalmente asociado al TEP masivo)³⁴. Todos estos síntomas son inespecíficos y pueden ser causados por diversos trastornos cardiorrespiratorios. El síncope es una característica común en la presentación del EPA, no solo en casos masivos³⁴.

Se debe sospechar de TEV postoperatorio en los pacientes que aquejen dolor agudo, edema, eritema o calor en la pierna, así como hipotensión, hemoptisis, dolor torácico o disnea¹⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico preciso de la TVP requiere la integración secuencial de características clínicas, evaluación de la probabilidad clínica previa a la prueba e investigaciones confirmatorias, incluyendo la prueba de dímero D e imágenes²⁰.

Tanto para TVP como para TEV se ha establecido que una regla de predicción clínica -conocida en inglés como “pretest probability assessment” o “puntuación de Wells”- que considera signos, síntomas y factores de riesgo puede aplicarse con precisión para categorizar a los pacientes como "TVP probable" o "TVP poco probable". Los pacientes que se encuentran en una baja probabilidad previa a la prueba pueden tener TVP con seguridad sobre la base de un único resultado negativo de ultrasonido. Por lo tanto, las pruebas de ultrasonido en serie pueden evitarse en este subgrupo de pacientes²⁰. La incorporación de la prueba de dímero D en algoritmos diagnósticos ayuda a identificar pacientes que no requieren ultrasonografía²⁰.

El dímero D, un marcador específico de fibrinólisis endógena, se ha demostrado sensible y útil en el diagnóstico de TVP³⁵. El dímero D es el producto final proteolítico formado por la acción de la plasmina sobre la fibrina reticulada en presencia de calcio; de tal manera, el nivel elevado de dímero D es indicativo de un proceso de formación y disolución de fibrina en trombosis en curso como la TVP³⁶. Sin embargo, la prueba de dímero D en pacientes postoperatorios tiene utilidad limitada y la Sociedad Americana de Hematología (AHS) recomienda contra su uso³⁷.

El diagnóstico de TVP se confirma típicamente con ultrasonido venoso y el TEP con angiografía por tomografía computarizada de las arterias pulmonares¹⁷. La

ultrasonografía de compresión es altamente sensible y específica para TVP clínicamente importante y es la prueba de imagen primaria para pacientes sintomáticos³⁴.

Hasta la fecha, no existen indicadores o métodos efectivos para predecir o identificar TEV temprano. Algunos estudios han evaluado pruebas hematológicas asociadas a la coagulación, como trombomodulina (TM), complejo trombina-antitrombina (TAT) y complejo plasmina-antiplasmina (PIC), pero estos indicadores han sido menos estudiados en artroplastia total de cadera/rodilla para predecir el riesgo de TVP temprano³⁶. Un estudio demostró que el TAT tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad para predecir TVP, sugiriendo que los niveles de TAT en el primer día postoperatorio podrían predecir la aparición de TVP³⁶.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento para la TVP es evitar que el coágulo aumente de tamaño, reducir la posibilidad de desarrollar otro coágulo, prevenir la extensión del trombo y la embolia pulmonar aguda, así como recurrencia de trombosis, complicaciones tardías como hipertensión pulmonar y síndromes posttrombóticos, reducir la posibilidad de que el coágulo se desprenda y minimizar los efectos adversos y el costo del tratamiento²⁰.

La terapia anticoagulante es el tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes con TEV aguda. Inicialmente, se utilizan HNF o heparina de bajo peso molecular (HBPM), seguido de un tratamiento a largo plazo con un antagonista de la vitamina K (AVK) como la warfarina, que es altamente efectivo para prevenir la TEV recurrente³⁴.

Recientemente, los anticoagulantes orales directos (AOD) han demostrado ser igual de efectivos y más seguros que la terapia anticoagulante tradicional³⁴. Sin embargo, persiste el debate sobre cuál de estos agentes debe ser preferido en términos de riesgos de sangrado y su relación costo-efectividad⁷.

Para pacientes con TVP y/o TEP, las guías de la ASH sugieren el uso de AOD en lugar de AVK, aunque esta recomendación podría no aplicarse a ciertos subgrupos de pacientes, como por ejemplo aquellos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30mL/min)³⁸. La ASH también sugiere un primario tratamiento anticoagulante más corto (3-6 meses) en lugar de un tratamiento más largo (6-12 meses), ya sea provocado por un factor de riesgo transitorio, crónico o no provocado^{34,38}.

Trombosis debajo de la rodilla

La TVPBR se define como la trombosis del sistema venoso profundo de la pierna distal a la vena poplítea, incluyendo las venas: tibial, peronea, solea y gastrocnemia²⁴. No debe confundirse con la tromboflebitis superficial, que no conlleva el mismo riesgo de mortalidad y se trata sintomáticamente³⁴.

El tratamiento con anticoagulantes es el estándar de atención para la TVP que involucra las venas proximales de la pierna, como las venas poplítea, femoral e ilíaca. Sin embargo, el manejo de la TVP bajo de la rodilla (TVPBR) es menos claro y carece de un consenso basado en evidencia²⁴.

El Colegio Americano de Cirujanos Torácicos (ACCP, por sus siglas en inglés) ofrece las únicas pautas de consenso para el manejo de la TVPBR, y estas son consideradas "grado 2C", es decir, recomendaciones débiles basadas en evidencia de

baja calidad²⁴. El ACCP recomienda cautelosamente la anticoagulación solo para pacientes con TVPBR severamente sintomáticos y sugiere realizar una ecografía de seguimiento en dos semanas para monitorear la propagación del coágulo, iniciando la anticoagulación si hay evidencia de extensión proximal²⁴.

La mayoría de los casos de TVPBR se resuelven espontáneamente sin anticoagulación, y es improbable que se embolicen hasta después de extenderse a las venas profundas proximales²⁴. La decisión de no tratar la TVPBR depende críticamente de la probabilidad de propagación proximal y la baja tasa de embolización sin propagación. Sin embargo, el riesgo absoluto de propagación y embolización sigue siendo incierto²⁴, una revisión sistemática encontró tasas de propagación reportadas que oscilan entre el 3-32 %, un estudio reciente de casos y controles encontró una tasa de propagación a las venas proximales en solo el 5% de los casos después de 180 días (frente al 1,4 % en pacientes con anticoagulación) y TEP en el 4,3% de los casos (frente al 1,6 %), a pesar que la reducción del riesgo con anticoagulación fue significativo, se vio contrarrestada por un mayor riesgo de hemorragia²⁴. Se ha estimado que si la trombosis se mantiene confinada a las venas de la pantorrilla se asocia con un riesgo bajo ($\leq 1\%$) de embolia pulmonar clínicamente importante³⁴.

A pesar de que la venografía se considera el estándar de oro en el diagnóstico de la TVP en las extremidades inferiores, es un procedimiento costoso e invasivo con cierto riesgo³⁵. La sensibilidad de la ecografía para la TVP distal y proximal no oclusiva es menos favorable y dependiente del operador y de la manera en que reporte los hallazgos, ya que en muchos centros solo se reporta como positivo o negativo para TVP³⁵. Además,

la precisión de la medición del dímero-D para trombos distales de pantorrilla y asintomáticos es cuestionable³⁵.

TEV en RTC y RTR

Los pacientes sometidos a RTC y RTR tienen un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, como TVP y TEP^{10,39-41}. Estas complicaciones, conocidas colectivamente como eventos TEV, están asociadas con una morbilidad significativa, mortalidad y altos costos de atención médica. Con millones de procedimientos de RTC y RTR realizados anualmente en todo el mundo, el impacto de los TEV en los pacientes y la sociedad es considerable, a pesar de su baja incidencia⁴². Adicionalmente, las complicaciones que pueden surgir a largo plazo pueden tener un impacto significativo sobre el bienestar de los pacientes, entre ellas el síndrome postrombótico, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y el TEV recurrente⁴², este último se presenta hasta en 30% de los casos a 10 años³⁰.

El TEV es la principal causa de reinternamiento después de un reemplazo, con tasas de readmisión de 5-14%^{30,43,44}. Los pacientes ortopédicos sometidos a cirugía son particularmente vulnerables al desarrollo de TEV debido a la presencia de procesos fisiopatológicos descritos en la tríada de Virchow: estasis venosa, lesiones vasculares endoteliales e hipercoagulabilidad³⁰. Factores como el uso de un torniquete, inmovilización, reposo en cama, manipulaciones quirúrgicas, rimado de huesos, lesión endotelial, trauma y el uso de cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA) contribuyen a estos procesos^{10,15,30}. En consecuencia, los protocolos estándar de artroplastias generalmente involucran profilaxis farmacológica y movilización temprana para mitigar este riesgo¹⁵.

Incidencia

Sin profilaxis, el riesgo de TVP en pacientes sometidos a RTC y RTR oscila entre el 30-45 %⁴⁵, aunque hay literatura que habla de riesgo de hasta 50-88 %⁴, mientras que el riesgo de TEP asintomático era de 10-20%, para TEP sintomático 0,5-3% y TEP fatal llegaba hasta el 2%¹⁴. De todas las trombosis, del 80-90% ocurren en la extremidad operada y tiene su mayor incidencia en el postoperatorio 4-17 días si bien el riesgo se mantiene por al menos 6 semanas periodo durante el cual se mantiene el estado de hipercoagulabilidad y deterioro de la función venosa^{14,46}.

En un estudio japonés en el que se realiza US seriados de seguimiento por 24 meses a pacientes asintomáticos sometidos a RTR, se demuestra que sin anticoagulación se documenta TVP en 62% de los pacientes y de estos, presentaron TVP proximal en 3,6% y TVPBR en 96% de los pacientes⁴⁷, ilustrando que la mayoría de los casos se refieren a una TVPBR.

A partir de 2011, la Academia Americana de Cirujanos Ortopedistas (AAOS) recomendó la profilaxis de TEV de rutina después de la artroplastia total de articulación, lo que ha llevado a una reducción significativa en las tasas de TEV³⁹, con incidencias para TVP que se aproximan al 0,6-1,2% para RTC y 0,3-1,4% después de RTR^{17,42}, mientras que para ambos procedimientos la incidencia de TEP asintomático es de 1,8%⁴⁷ y de TEP sintomático de 0,3% en EE. UU. y Europa³⁶. Pesar de esta disminución hay literatura que sugiere que con respecto a TEP las tasa se han mantenido sin variación, un metaanálisis de pacientes que recibieron anticoagulación profiláctica después de artroplastias entre 1995 y 2015 encontró una tasa estimada de TEP de 0,21-0,4%, que se mantuvo constante durante todo el período^{1,14,15}.

La tendencia a la baja en los eventos de TEV probablemente se deba a factores tales como mayores esfuerzos para optimizar médicamente las comorbilidades de los pacientes antes de la cirugía, mayor uso de anestesia regional, protocolos de rehabilitación y movilización temprana, mayor énfasis en el alta temprana o el mismo día y cambios de paradigma en la profilaxis de TEV^{17,39}. Se ha estimado que solo el uso de tromboprolaxis reduce el riesgo de TEV en aproximadamente un 50-80%⁴⁸.

La prevención es la clave para minimizar el riesgo de tromboembolismo después de artroplastia, y aunque se justifica alguna forma de profilaxis, el desafío para el cirujano ortopédico es minimizar el riesgo de sangrado y formación de hematomas debido a la anticoagulación profiláctica^{2,15}.

Estudios de gabinete especializados

Se han intentado desarrollar algunos marcadores para valorar el riesgo de desarrollar TEV posterior a una artroplastia.

Después de un RTC o RTR, los niveles séricos de dímero D permanecen elevados durante al menos 28 días, lo que lo convierte en un indicador poco confiable para detectar la sospecha clínica de TEV durante este período. Su baja especificidad (4,44 %) y su valor predictivo positivo (10,42 %) pueden dar lugar a investigaciones radiológicas innecesarias, desperdicio de recursos y mayor morbilidad³⁵.

Los biomarcadores inflamatorios IL-6 y PCR se han estudiado por su capacidad para predecir complicaciones después de la RTR, pero los resultados han sido inconsistentes, con alta sensibilidad, pero baja especificidad. Se ha investigado también la relación de algunos parámetros hematológicos, basados en el número total de neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas: proporción de monocitos a linfocitos (MLR),

proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), índice inflamatorio sistémico (SII), el índice de respuesta de inflamación sistémica (SIRI) y el índice agregado de inflamación sistémica (AIS), son biomarcadores inflamatorios de rutina, fáciles de usar y de bajo costo. Se ha demostrado que los altos valores preoperatorios de estas proporciones predicen significativamente el riesgo TVP después de RTR³¹.

En pacientes femeninas con gonartrosis, los niveles séricos mayores de LDL preoperatorios se asocian con un riesgo estadísticamente significativo de TVP después de un RTR ($p = 0,037$)⁴⁹.

Elección de tromboprofilaxis

Como ya se ha mencionado, posterior a una artroplastia los pacientes se encuentran en un estado de hipercoagulabilidad aumentando su riesgo de TEV y, en situaciones extremas, la muerte¹⁰. Si bien el uso de tromboprofilaxis reduce el riesgo de TEV, sus beneficios deben sopesarse frente a posibles eventos adversos, como sangrado postoperatorio, formación de hematomas, necesidad de reintervención y riesgo de infección periprotésica articular⁵⁰.

El agente quimioprolifáctico óptimo debe minimizar tanto los riesgos de TEV como de hemorragia, además de ser costo-efectivo y fácil de administrar¹⁷. Sin embargo, no existe un consenso entre los cirujanos ortopedistas sobre los regímenes de tromboprofilaxis óptimos después de la RTC y la RTR. Incluso las recomendaciones basadas en evidencia de diferentes organizaciones a menudo hacen recomendaciones diferentes, a pesar de utilizar la misma literatura publicada⁴⁰. Esto destaca el debate en curso y la necesidad de más investigación para determinar las estrategias de tromboprofilaxis más efectivas y seguras.

Guías de práctica clínica

A pesar de casi cinco décadas desde que se realizó la primera artroplastia total, aún existen brechas sustanciales en la evidencia sobre la profilaxis para TEV⁴⁴.

Organizaciones como la Asociación Americana de Cirujanos Ortopedistas (AAOS, por su acrónimo en inglés), la ACCP y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) y la AHS han realizado importantes esfuerzos para producir guías de práctica clínica para la prevención de TEV basadas en un enfoque riguroso de síntesis de evidencia y formulación de recomendaciones.^{7,43,46,51}

Estas guías, coinciden en que alguna forma de profilaxis es necesaria; sin embargo, no hay consenso sobre la elección del agente o la duración^{10,17}. Todas sugieren una profilaxis más potente en pacientes con factores de riesgo para TEV, especialmente en aquellos con antecedentes de eventos tromboembólicos previos, y todas sugieren el uso de profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente, a menos que esté contraindicado¹⁷. Sin embargo, estas guías están desactualizadas e incorporan de manera limitada los resultados de investigaciones importantes sobre el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) y ácido acetilsalicílico (ASA)^{46,51}.

A continuación, se abordará brevemente cada una de estas guías y sus principales recomendaciones a la profilaxis en RTC y RTR.

AAOS

Las guías de la AAOS de 2007 recomendaban 325 mg de ASA dos veces al día durante 4 semanas; sin embargo, al actualizarse se eliminó las recomendaciones específicas^{46,51}.

En 2011, la AAOS publicó guías actualizadas de profilaxis de VTE que incluían 10 recomendaciones basadas en un análisis cuidadoso de la literatura existente sobre VTE⁴³. Las guías de la AAOS recomendaron, basada en un nivel moderado de evidencia, el uso de regímenes farmacológicos y/o mecánicos para la profilaxis después de RTC o RTR electivas y que no tienen un riesgo elevado más allá de la cirugía en sí para el VTE o sangrado³⁰. Sin embargo, según los datos disponibles es ese momento, la guía no hizo recomendaciones sobre el uso de un régimen de profilaxis específico o la duración de la profilaxis porque concluyeron que no podía determinar una diferencia en la eficacia de varios agentes para prevenir eventos sintomáticos⁷.

Como ya se mencionó en secciones previas de este trabajo, después de la publicación de estas guías de práctica clínica en 2011, se ha observado una reducción asociada en las tasas de VTE en la artroplastia de articulaciones de 2010-2016³⁹. A pesar de esta reducción, persiste la falta de consenso sobre el método óptimo^{46,51}.

ACCP

Las guías de ACCP y AAOS históricamente han tenido discrepancias, lo que ha causado confusión para médicos y pacientes. Sin embargo, en 2012, ambas organizaciones conciliaron sus diferencias, reconociendo la importancia de considerar el riesgo de hemorragias y enfatizando que el punto crítico es el VET clínico. Además, ambas partes reconocieron que no había datos suficientes para respaldar un régimen preferido⁴⁴.

Las guías de la ACCP, actualizadas por última vez en 2012, recomiendan preferentemente el uso de HBPM sobre otras opciones (evidencia grado 2B/2C)⁴³, pero también respaldan el uso de HNF, warfarina, apixabán, rivaroxabán, dabigatrán, fondaparinux o ASA como alternativa a no indicar profilaxis (todos con evidencia grado 1B) o dispositivos de compresión intermitente neumática (DCIN) con evidencia de grado 1C³⁰. Se recomienda que la administración comience >12 horas antes o después de la operación, en lugar de <4 horas antes o después de la operación³⁰ y la duración recomendada es de un mínimo de 10 a 14 días y un máximo de hasta 35 días^{46,51}.

Cabe señalar que en esa guía la ACCP respaldó el uso de aspirina como la trombopprofilaxis después de la RTC y RTR con un grado de 1B (evidencia moderada), lo cual es el mismo nivel de evidencia asignado a la HBPM y ACOD⁷.

Las guías de la ACCP también la combinación de quimioprofilaxis y compresión mecánica durante la hospitalización (grado 2C) y el uso de compresión mecánica o ninguna profilaxis en pacientes con alto riesgo de sangrado (grado 2C)⁴³.

NICE

En 2018, para pacientes sometidos a RTR el NICE recomendó el uso de aspirina (75 mg o 150 mg) como única opción para la profilaxis durante 14 días, o el uso de HBPM durante 14 días, y previo al alta hospitalaria usarlos en combinación con medias antitrombóticas^{7,30}.

En el caso de RTC, se recomienda que los pacientes reciban 10 días de HBPM antes de recibir aspirina durante 28 días adicionales, alternativamente pueden recibir únicamente ACOD o HBPM durante 28 días, en ambos casos se combinaría con medias antitrombóticas hasta el alta hospitalaria^{7,33}.

Además, las guías del NICE también recomiendan rivaroxabán, apixabán o dabigatrán como opciones para la prevención de TEV en adultos sometidos a THR o TKR electivas³⁰.

ASH

Las guías más recientes de la ASH se publicaron en diciembre de 2019. Estas incorporan datos más recientes que demostraron que tanto los ACOD y ASA son alternativas seguras y efectivas frente a HBPM^{46,51}.

ASH recomienda para pacientes sometidos a RTC y RTR el uso de ASA o anticoagulantes (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia). Cuando se utilicen anticoagulantes, se sugiere el uso de preferiblemente de ACOD en lugar de HBPM (recomendación condicional basada en una certeza moderada)

y se sugiere el uso de cualquiera de los ACOD aprobados (recomendación condicional basada certeza baja en la evidencia). Si no se utiliza un ACOD, se sugiere el uso de HBPM en lugar de warfarina (recomendación condicional basada certeza muy baja de evidencia) y se recomienda HBPM en lugar de UFH (recomendación fuerte basada en una certeza moderada de evidencia)⁵².

La ASH sugiere no utilizar filtros de vena cava inferior (FIVC) para la profilaxis de TEV en cirugía mayor (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia)⁵². Además, el panel recomienda no realizar cribado con US del alta hospitalaria⁴³.

Limitaciones de las guías

Es importante reconocer que las guías de la AAOS y ACCP tienen más de 10 años. Además, aunque las guías del NICE se actualizaron más recientemente, la mayoría de la literatura citada para crear las recomendaciones data de la década de 1970 hasta principios de la de 2000. Aunque las pautas de la AHS incluyen citas fechadas en la década de 2010, menciona mucha literatura de 2000 o anterior. Esto expone la importancia de tomar en cuenta la literatura más reciente para tomar una decisión¹⁷.

La variabilidad entre las guías conduce a prácticas heterogéneas de prescripción tanto entre como dentro de los centros hospitalarios⁴⁶. Algunos agentes profilácticos para TEV, como HBPM y la warfarina, han perdido popularidad en ciertas regiones o países debido a desventajas potenciales en comparación con ASA y ACOD⁷. La HBPM requiere inyecciones diarias y la warfarina exige pruebas de sangre regulares para garantizar niveles terapéuticos de anticoagulación⁷.

Para ilustrar como varían las prácticas de prescripción entre países, en Reino Unido un estudio documentó que un ACOD seguido de aspirina eran los más comúnmente prescritos⁵¹, en Australia un estudio retrospectivo encontró que la HBPM seguida de aspirina era el régimen más comúnmente prescrito⁴⁶, mientras que, en Corea, un estudio epidemiológico documentó que tanto la HBPM (22,42%) como el rivaroxabán (22,71%) fueron los medicamentos más comúnmente usados para la profilaxis⁵³.

Riesgos asociados a la tromboprofilaxis

Aunque la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con artroplastia de cadera o rodilla puede disminuir la incidencia de TEV y otros eventos relacionados con trombos, el riesgo de hemorragia mayor se incrementa⁴⁸. Se ha demostrado una fuerte relación entre la hemorragia mayor y resultado adversos, independientemente del anticoagulante utilizado⁴⁸.

Por lo tanto, la profilaxis antitrombótica adecuada debe equilibrar la reducción en presentación de TEP y TVP sintomáticas, frente al aumento de la hemorragia mayor, aparición hematomas, necesidad de cirugías de revisión y riesgo de infección, mientras toma en cuenta los costos^{7,18,39,44,48,54}.

En los últimos años, con los pacientes movilizándose más temprano después de la cirugía, el equilibrio se ha inclinado hacia el uso de anticoagulantes menos potentes, como la aspirina en pacientes de bajo riesgo¹⁷. Siguiendo esta misma línea, los cirujanos ortopedistas suelen optar por antitrombóticos menos intensivos para pacientes con artroplastia, mientras que las especialidades médicas tienden a preferir antitrombóticos más intensivos, esto producto de los conflictos históricos entre las guías clínicas⁴⁴.

La pregunta sobre cuáles criterios de selección específicos deben utilizarse para escoger el agente farmacológico no tiene respuesta y es claro que generalizar a todos los pacientes es inadecuado⁴⁰. Adicionalmente, la investigación se tiende a centrar en la comparación de un agente sobre otro, pero el verdadero desafío es determinar el umbral apropiado de factores de riesgo para el uso de un agente dado en un paciente específico, en especial en pacientes de bajo riesgo^{17,53}. Una estratificación de riesgo más detallada y matizada podría orientar aún más a los cirujanos en su elección de profilaxis⁴⁰. Tomar una decisión crítica requerirá evidencia definitiva sobre los posibles beneficios y daños, pero también debe considerar las preferencias individuales del paciente en cuanto a estos riesgos⁴⁴.

Estratificación de riesgo

Los pacientes sometidos a RTC o RTR son heterogéneos en varios aspectos y los ortopedistas individualizan el tipo y tamaño del implante según las necesidades y características anatómicas específicas del paciente. Sin embargo, en la tromboprofilaxis este no es el caso, a menudo se administra según el protocolo del hospital y se aconseja un régimen similar para todos los pacientes⁴².

Aunque este enfoque basado en la población ha llevado a una fuerte disminución en las tasas de TEV, es difícil reducir aún más las tasas de TEV sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor en todos los pacientes. Un enfoque más racional sería intensificar las estrategias de tromboprofilaxis, aumentando la dosis, la duración de la terapia o ambas, solo en pacientes de alto riesgo⁴². Del mismo modo, los pacientes de bajo riesgo pueden no necesitar profilaxis en absoluto, o solo durante la hospitalización. Mediante este enfoque individualizado, se pueden reducir tanto las tasas de hemorragia como de

TEV al adaptar la trombopprofilaxis a las características individuales del paciente⁴². Un modelo de predicción puede ayudar a identificar a pacientes con alto riesgo de TEV combinando información de todos los factores permanentes (por ejemplo, edad avanzada) y transitorios (p. ej., infección, cirugía) que sean predictivos de TEV⁴².

En los últimos años, se ha prestado atención a la identificación de pacientes con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la TEV. Se han descrito varios factores de riesgo, como TEV previo, edad avanzada (con riesgo desde >60 años), obesidad, inmovilidad, terapia con estrógenos, inmovilización prolongada, cáncer, trombofilias (por ejemplo: deficiencia de antitrombina III, anomalías de la proteína C, anomalías de la proteína S) y factores de riesgo moleculares (como: factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina 20210A, hiperhomocisteinemia), sin embargo, el peso de cada uno de estos factores en pacientes de RTC y RTR aún no se ha determinado^{43,53}.

Modelos de predicción del riesgo

Actualmente, hay cinco modelos para predecir el TEV sintomático después de una cirugía de reemplazo articular, pero ninguno se utiliza o se recomienda de manera rutinaria en la práctica clínica debido a varias limitaciones, algunos son muy extensos (con hasta 26 predictores), carecen de efectividad, no son prácticos (incluyen exámenes sanguíneos) o no están debidamente validados⁴².

Nam et al⁵⁵ dividieron a sus pacientes de artroplastia de cadera en grupos de alto riesgo y riesgo rutinario, con los siguientes criterios: edad >70 años, TVP previa, cáncer, estado de hipercoagulabilidad, múltiples comorbilidades, IMC >40, antecedentes familiares de TEV o inmovilidad prolongada. Después de la operación, los autores trataron a 1402 pacientes de riesgo habitual con ASA junto con dispositivos móviles de

compresión neumática y a 457 pacientes de alto riesgo con warfarina. Descubriendo que los eventos de TEV sintomático se desarrollaron en un porcentaje igual en ambos grupos a las 6 semanas, mientras que el sangrado mayor y los problemas de heridas fueron más comunes en el grupo de alto riesgo. El estudio tuvo varias limitaciones, como un tamaño de muestra pequeño, la falta de aleatorización de pacientes y la falta de enmascaramiento de los investigadores en relación con el tratamiento^{43,55}.

Parvizi et al⁵⁶ valoraron retrospectivamente a pacientes de RTC y RTR, identificando factores de riesgo para eventos de TEV (obesidad, EPOC, la fibrilación auricular, la anemia, depresión, los procedimientos de RTR y las puntuaciones elevadas del índice de comorbilidad de Charlson) para crear un nomograma de estratificación de riesgos con 3 grupos: riesgo bajo, riesgo medio y riesgo alto, con tasas de TEP correspondientes de 0,35 %, 1,4 % y 9,3 %, respectivamente. Sin embargo, después de controlar los factores de riesgo, la elección de la anticoagulación no fue un predictor de TEP sintomática^{43,56}.

González Della Valle et al⁵⁷ y Vulcano et al⁵⁸ desarrollaron un protocolo multimodal basado en factores de riesgo de TEV predefinidos, dividiendo a los pacientes en grupos de bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo. Los pacientes se consideraron de alto riesgo si eran obesos o lentos para iniciar movilización, se sometieron a RTR bilateral, tenían una malignidad conocida o un estado de hipercoagulabilidad, o tenían antecedentes de TEV que no ponían en peligro la vida. Los pacientes se consideraron de muy alto riesgo si tenían antecedentes de un TEV potencialmente mortal o múltiples TEV importantes. Se consideró que los pacientes eran de bajo riesgo si no tenían ninguno de los factores de riesgo descritos anteriormente. El grupo de bajo riesgo (n = 1152) recibió aspirina, el

grupo de alto riesgo (n = 389) recibió warfarina y el grupo de muy alto riesgo (n = 27) recibió tratamiento con HBPM y warfarina con o sin vena inferior filtro cava. La tasa de TEV fue del 1,1 % en el grupo de bajo riesgo, del 1,5 % en el grupo de alto riesgo y del 0,0 % en el grupo de muy alto riesgo (P = 0,36). Los autores observaron que la tasa de hemorragia mayor y menor fue del 0,3 % en los pacientes que recibieron aspirina y del 1,6 % en los pacientes que recibieron warfarina. Estos estudios se limitaron por su pequeño tamaño de muestra que permitió detectar diferencias en complicaciones de TEV sintomáticos o sangrado^{43,57,58}.

Bohl et al⁵⁹ desarrollaron un protocolo de estratificación de riesgos utilizando la base de datos del Programa Nacional de Mejoramiento de la Calidad Quirúrgica del Colegio Americano de Cirujanos. Identificaron varios factores de riesgo independientes asociados con la TEP sintomática: sexo femenino, IMC 25-30, edad de >70 años y RTR como factores de riesgo, mientras que la anemia resultó protectora (Esto contrasta con Parvizi et al quienes encontraron que la anemia es un factor de riesgo de TEV). Los autores asignaron un valor en puntos a cada factor en función de la magnitud del efecto. Usando estos factores identificados, se desarrolló un sistema de puntuación para estimar el riesgo de TEP para un paciente, definiendo riesgo bajo de 0-4 puntos, riesgo medio de 5-8 puntos y riesgo alto de 9-12 puntos. Validaron este sistema de estratificación de riesgo mediante la evaluación de 8731 pacientes RTC y 8653 pacientes RTR en una sola institución. La tasa observada de TEP a 90 días en los grupos de fue: riesgo bajo 0.44% (95% CI=0.29%-0.58%), riesgo medio 1.51 % (95% CI=1.18%-1.84%) y riesgo alto 2.60 % (95% CI=2.09%-3.10%), respectivamente. Sin embargo, se necesita más estudio de

esta estratificación del riesgo para identificar qué regímenes de profilaxis son los más apropiados para cada grupo, así como el efecto de la anemia sobre el riesgo de TEV^{43,59}.

Por otro lado, la puntuación de Caprini no se utiliza para evaluar el riesgo de TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, ya que fue validada en pacientes sometidos a cirugía no ortopédica⁵.

Los pacientes que no tienen ningún factor de riesgo pueden tener excelentes resultados con tasas muy bajas de TEV postoperatoria. Estos pacientes pueden ser elegibles para estrategias de tromboprofilaxis de bajo riesgo de sangrado (como aspirina o profilaxis mecánica) o inclusive es cuestionable si ocupan del todo tromboprofilaxis⁵³. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo pueden requerir un tratamiento de tromboprofilaxis intensificado⁴².

Otros factores por tomar en cuenta

Es importante tomar en cuenta de que no solo la introducción de la tromboprofilaxis farmacológica ha llevado a esta la disminución del TEV posoperatoria, los adelantos en las técnicas quirúrgicas (cirugía mínimamente invasiva y cirugías menos traumáticas) así como la mejoría en los cuidados postoperatorios han contribuido de manera importante. La cirugía de vía rápida, con movilización temprana y hospitalización más corta, ha reducido considerablemente el riesgo de TEV⁴². Los estudios de registros grandes han mostrado tasas bajas de VTE sintomático (<1%) en protocolos de tratamiento de vía rápida donde los pacientes recibieron tromboprofilaxis farmacológica durante un máximo de 5 días después de la cirugía, lo que llevó a algunos a cuestionar la necesidad de tromboprofilaxis para pacientes de RTC o RTR en tales protocolos⁴². Poniendo en evidencia que no solo impacta el fármaco elegido, una revisión de ensayos

aleatorios que evaluaron regímenes quimioprolifáticos informó una tasa constante de TEP del 0.17% en el periodo 1997-2011, incluso con el aumento del uso de HBPM o ACOD considerados más potentes que la aspirina o la warfarina⁴³.

Otro factor que generalmente es pasado por alto es el riesgo intrínseco a una población. El estudio SMART, un estudio prospectivo internacional en pacientes ortopédicos asiáticos, encontró que la incidencia de TEV sintomático o muerte súbita sin tromboprolifaxis fue del 1,5% dentro de un mes después de una cirugía ortopédica mayor, lo cual es aproximadamente 1/3 de la incidencia estimada en poblaciones occidentales⁵³. Incluso, hasta hace poco, muchos hospitales asiáticos no incluían la profilaxis farmacológica como parte del cuidado estándar para los pacientes sometidos a RTR y RTC. En un estudio de base poblacional en Taiwán, la tasa de profilaxis farmacológica después de la RTR fue solo del 2.2%⁵³. Sin embargo, la incidencia de TVP en poblaciones asiáticas se encontró comparable a la de las poblaciones occidentales, con tasas que se acercan aproximadamente al 40% en otros estudios que investigan la TVP definida venográficamente después de una cirugía ortopédica mayor, pero sin diferencias entre los asintomáticos⁵³. En Costa Rica no se cuenta con estudios sobre la incidencia de TEV, así tampoco como si el efecto fundador de algunas comunidades puede tener impacto en el riesgo de TEV.

Opciones de tromboprofilaxis

Debido a la heterogeneidad de las guías, es importante que el cirujano ortopedista conozca todas las opciones de profilaxis del TEV y comprenda sus riesgos y beneficios. Los agentes quimioterapéuticos más utilizados para la profilaxis del TEV incluyen: AVK (principalmente la warfarina), heparinas (tanto HNF como HBPM), fondaparinux, DOAC (aprobados apixabán, rivaroxabán, dabigatrán) y aspirina^{7,39,43}.

Antagonistas de la vitamina K

Los AVK son un grupo de anticoagulantes orales cuyo efecto anticoagulante se produce al interferir con la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3-epóxido, modulando así la γ -carboxilación de los residuos de glutamato (Gla) en las regiones N-terminales de las proteínas dependientes de la vitamina K³⁰. Dos AVK comunes son el acenocumarol (vida media 9 horas) y la warfarina (vida media 2,5 días)³⁰. El uso de AVK requiere monitoreo, y la forma más común de supervisar una terapia con AVK es el índice internacional normalizado (INR), que proporciona información sobre la actividad del PT³⁰.

Warfarina

Los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S se sintetizan en el hígado y son biológicamente inactivos a menos que los residuos aminoterminales de Glu estén γ -carboxilados para formar un dominio Gla de unión a Ca^{2+} . Esta reacción de carboxilación requiere CO_2 , O_2 y vitamina K reducida y es catalizada por la enzima γ -glutamil carboxilasa. La carboxilación va acoplada a la oxidación de la vitamina K a su correspondiente forma epóxido. La vitamina K reducida debe regenerarse a partir de la forma de epóxido para permitir la carboxilación sostenida

y la síntesis de proteínas funcionales. La enzima que cataliza esta reacción, el complejo 1 de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), es inhibida por la warfarina^{20,27}.

En dosis terapéuticas, la warfarina reduce la cantidad funcional de cada factor de coagulación dependiente de la vitamina K producido por el hígado en un 30% a 70%. La warfarina no tiene efecto sobre la actividad de los factores completamente γ -carboxilados que ya están en la circulación, y estos deben eliminarse antes de que pueda producir un efecto anticoagulante. La vida media ($t_{1/2}$) de los factores VII, IX, X y II son 6, 24, 36 y 50 h, respectivamente, mientras que para la proteína C y la proteína S son 8 y 24 h, respectivamente. Debido a la larga $t_{1/2}$ de algunos de los factores de la coagulación, en particular el factor II, el efecto antitrombótico completo de la warfarina no se logra hasta después de 4-5 días. Por esta razón, la warfarina debe traslaparse inicialmente con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como HNF, HBPM o fondaparinux, en pacientes con trombosis o con alto riesgo de trombosis^{27,30}.

La warfarina generalmente se inicia con una dosis de 5 mg por vía oral una vez al día, con ajustes que apuntan a un índice internacional normalizado (INR) de 2,5 (rango 2-3), aunque los regímenes de baja intensidad que apuntan a INR 1,5-2 han demostrado una eficacia similar en tasas de TEV o hemorragia mayor^{5,44}.

El monitoreo postoperatorio del INR debe comenzar después de las dos o tres dosis iniciales de warfarina³⁰. A pesar de que la warfarina se ha considerado como de costo relativamente bajo, tomando en cuenta el costo del monitoreo de laboratorio constante pasa a estar entre los anticoagulantes más caros³⁹.

Si surge un sangrado o complicaciones relacionadas con la anticoagulación vitamina K, la warfarina puede revertirse fácilmente utilizando: vitamina K, concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado o factor VII activado^{10,60}.

El metabolismo de la warfarina está influenciado por la clase CYP450 de enzimas hepáticas, incluida la enzima polimórfica CYP2C9, que afecta la depuración. Ciertos medicamentos, suplementos y hasta alimentos pueden inducir o inhibir CYP450, alterando la depuración y efectividad de la warfarina^{10,43,60}.

La anticoagulación terapéutica con warfarina ha reducido la incidencia de TEV en pacientes sometidos a artroplastia, con una reducción del riesgo relativo del 55% al compararse contra la ausencia de tromboprolifaxis⁵. Adicionalmente ha probado ser superior para la prevención de TVP al compararse con aspirina y métodos mecánicos⁵. Un estudio que comparó la administración de 6 semanas de warfarina contra solo 2 semanas no encontró diferencias significativas en TEV sintomática, TVP, TEP o sangrado mayor⁵⁴.

Por otro lado, se encontró que los pacientes postoperatorios solo están dentro del rango terapéutico el 45,9% del tiempo¹⁰ y en metaanálisis se documentó una inferioridad de la warfarina en comparación con la HBPM tanto para prevención de TEV como aparición de sangrados⁵.

Lo anterior aunado a sus numerosas interacciones medicamentosas, la necesidad de monitoreo de laboratorio regular con dosificación específica para cada paciente y ajustes constantes por su estrecha ventana terapéutica suponen desafíos que han contribuido a su decreciente popularidad y llevado a la exploración de métodos alternativos de quimioprolifaxis^{10,18,39,43}.

Heparina no fraccionada

La HNF es una mezcla heterogénea de glucosaminoglicanos que se une a la antitrombina (AT) a través de una secuencia pentasacárida específica en la molécula de heparina^{20,27,30}. Una vez unida a la AT, la HNF cataliza la inactivación del factor Xa, trombina (IIa), IXa, XIa y XIIa^{27,30,33}. Una vez que se une la AT con uno de los factores que inhibe, la HNF se disocia del complejo y cataliza otras moléculas de AT²⁷.

Se administra por vía parenteral, ya sea por vía intravenosa en infusión continúa o subcutánea, esta última requiere una dosis más alta debido a su menor biodisponibilidad³⁰. Por vía subcutánea se administra en una dosis de 5.000 UI dos veces al día (con menos frecuencia, tres veces al día)³³. En pacientes con obesidad (IMC > 40), la dosis óptima de HNF es desconocida, aunque algunos expertos recomiendan empíricamente 7.500 unidades dos veces al día o aumentar la dosis 30%, sin embargo, los datos que respaldan este régimen son limitados^{5,33}.

Cuando se administra en dosis terapéuticas, el efecto anticoagulante de la HNF suele controlarse utilizando el TTPa³⁰.

Debido a su depuración hepática y esplénica, no requiere ajustes de dosis en pacientes con baja depuración de creatinina (CrCl < 30 mL/min)³³.

El efecto anticoagulante de la heparina desaparece a las pocas horas de suspender el fármaco²⁰. En caso de sangrado, el efecto anticoagulante de HNF puede revertirse rápidamente con sulfato de protamina intravenosa, con la administración de 1 mg de sulfato de protamina se neutraliza aproximadamente 100 UI de HNF^{27,30}. El sulfato de protamina consiste en una mezcla de proteínas básicas aislados del espermatozoide de salmón que tienen bajo peso molecular y están cargadas positivamente, esto les provee

una alta afinidad por las moléculas de heparina cargadas negativamente; la unión es inmediata y da como resultado la formación de un complejo inerte^{20,27}.

La HNF también puede provocar efectos secundarios no hemorrágicos, como la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y la osteoporosis. La TIH, una complicación potencialmente grave, ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes (1-5%) tratados con heparina no fraccionada debido al desarrollo de un autoanticuerpo contra un complejo del fármaco y el factor plaquetario 4 liberado de los gránulos alfa plaquetarios. El complejo antígeno-anticuerpo se une a los receptores Fc de las plaquetas y desencadena su activación, llevando a trombocitopenia que puede producir hemorragia, pero también genera un efecto protrombótico en 20-50% y que puede causar trombosis venosa y arterial, embolia e incluso conducir a la muerte²². Si se desarrolla TEV durante o poco después de la administración de HNF, se debe sospechar la posibilidad de TIH³⁰ y en este caso suspender la HNF y utilizar una anticoagulación alternativa²⁷, adicionalmente se contraindica el uso de HBPM³⁰. Este efecto adverso grave se encuentra con mucha menos frecuencia en pacientes tratados con HBPM y rara vez con el pentasacárido sintético fondaparinux^{22,33}.

Además de sus efectos anticoagulantes, la HNF también inhibe la formación de osteoblastos y activa los osteoclastos promoviendo la pérdida ósea³⁰.

La eficacia de la HNF para la profilaxis de la TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo se estudió en ensayos aleatorizados realizados entre los años setenta y noventa. En un metaanálisis de ocho ensayos en los que participaron >500 pacientes sometidos a artroplastia de cadera, la HNF redujo la incidencia de TVP en un 44 % en comparación con la ausencia de tromboprofilaxis (RR 0,53, 95% IC: 0,32 a 0,89)⁵.

Adicionalmente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa a las 6 semanas entre la warfarina y la heparina para la TEV sintomática (OR 1,64, 95% CI: 0,85-3,16), TVP sintomática (OR 1,36 95% CI: 0,69-2,68), EP sintomática (OR 9,16, 95% CI: 0,49-170), hemorragia mayor (OR 3,87, 95% CI: 1,91-7,85) y hemorragia menor (OR 1,33, 95% CI: 0,64-2,76)⁵⁴. Un estudio que comparó la administración de 6 semanas de HNF contra solo 2 semanas no encontró diferencias significativas en TEV sintomática, TVP, TEP o sangrado mayor; pero sí mayor incidencia de sangrado menor (OR 2,01; 95% CI: 1,43-2,81)⁵⁴.

La HNF en dosis bajas es un agente trombo profiláctico eficaz y económico para la tromboprofilaxis de TEV, especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal. Aunque es fácil de administrar durante la hospitalización, la necesidad de múltiples inyecciones diarias hace que no sea práctico su administración en el hogar lo que ha llevado al uso preferencial de HBPM³³.

Heparina de bajo peso molecular

Las HBPM se derivan de la HNF mediante la despolimerización química o enzimática y tienen un peso molecular aproximadamente un tercio de la HNF^{20,30}. Al igual que la HNF se une a AT por una secuencia pentasacárida^{20,27,30}. Una vez unida a la AT, la HBPM cataliza la inactivación principalmente el factor Xa, pero no sobre la trombina (IIa)^{30,33}. Al igual que la HNF, una vez que la AT se une al Xa, la HBPM se disocia del complejo y cataliza otras moléculas de AT²⁷.

La HBPM presenta menos unión a células y proteínas que la HNF³⁰. En consecuencia, las preparaciones de HBPM tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas más predecibles, una vida media más larga, mejor biodisponibilidad lo que la hace efectiva y segura para trombopprofilaxis extendida fuera del hospital. Adicionalmente, asocia un menor riesgo de efectos secundarios no hemorrágicos que la HNF³⁰; por ejemplo, el riesgo de TIH con HBPM es menor (0.2%) en comparación con la HNF (2.6%)³⁰.

Las HBPM como la enoxaparina se administran por vía subcutánea y no requieren monitoreo de laboratorio^{5,10,48}. La HBPM sufre excreción renal, por lo que se evita en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min o en diálisis)^{5,39}. En personas con obesidad también es necesario ajustar la dosis³⁹.

Para la dosificación, en RTC y RTR se administra 30 mg de HBPM por vía subcutánea cada 12 horas o 40 mg una vez al día, comenzando ya sea ≥ 12 horas antes o después de la cirugía⁵.

Revertir las HBPM en caso de sangrado excesivo es difícil y amerita el uso de plasma fresco congelado³⁹.

Numerosos estudios en las últimas dos décadas han destacado la eficacia de la HBPM como medida profiláctica contra la TEV en RTC y RTR^{30,61}.

Al comparar HBPM contra placebo en pacientes de artroplastía, se ha demostrado consistentemente una reducción significativa de TEV (OR 0.47, 95% CI 0.29-0.77) y TVP (OR 0,34, 95% CI 0,19-0,62)^{5,48}. Comparativamente, la HBPM se ha asociado con disminución de las tasas de TEP no mortales, TVP, TVP proximal y trombosis venosa sintomática^{5,48}. Los resultados no mostraron diferencias en el riesgo de TEP mortal, mortalidad por todas las causas o hemorragia mayor⁴⁸. Sin embargo, aumentó el riesgo de formación de hematomas⁴⁸.

En comparación a la HNF, la HBPM es significativamente superior para prevención de TVP proximal sintomáticas (RR, 0.48; 95% CI, 0.34-0.69) y TEP (RR, 0.37; 95% CI, 0.19-0.71). Con similares tasas de TVP distal sintomáticas (RR, 1.18; 95% CI, 0.81- 1.72), sangrados (RR, 0.55; 95% CI, 0.27-1.13) y mortalidad (RR, 0.26; 95% CI, 0.03-2.36)^{5,30,52}.

Al compararse a warfarina, ensayos aleatorizados y metaanálisis indican que la HBPM reduce la tasa de TVP sintomática (RR, 0.61; 95% CI, 0.36-1.02), calculando la ASH que por cada 1000 personas tratadas con HBPM y no con warfarina, se producen 0-4 casos menos de TVP sintomática⁵². Si bien alguna literatura reporta que no hay una diferencia significativa en el riesgo de sangrado^{5,30}, la ASH indica que el uso de HBPM contra warfarina presenta mayor riesgo de sangrado (RR, 1.81; 95% CI, 1.31-2.50), correspondiente a 5-22 casos de sangrado mayor por cada 1.000 pacientes^{43,52}. No hay diferente estadísticamente significativa para reintervención (RR 3.09; 95% CI, 0.13-75.48), TEP (RR, 0.83; 0.27-2.54) o mortalidad (RR, 0.51; 95% CI, 0.14-1.88)^{43,52,61}.

La HBPM es eficaz para la profilaxis prolongada fuera del hospital después de RTC y RTR, considerándose el estándar de oro para la profilaxis del TEV^{30,48}. Sin embargo, tiene inconvenientes como el costo, mayor riesgo de sangrado, riesgo potencial de TIH y la vía de administración subcutánea que impacta negativamente en la adherencia del paciente^{39,43,48}.

Fondaparinux

Fondaparinux, un pentasacárido sintético con un peso molecular de 1.728 D³⁰. Al igual que la HNF y HBPM, se une a AT por su secuencia pentasacárida específica^{20,27,30}. Una vez unida a la AT, el fondaparinux cataliza la inactivación del factor Xa con una especificidad mayor que la HBPM (700 unidades/mg vs. 100 unidades/mg)^{27,30,33} por lo que actúa como un inhibidor indirecto del factor Xa. Al igual que las heparinas, una vez que se une la AT al Xa, se disocia del complejo y cataliza otras moléculas de AT²⁷.

Fondaparinux no inactiva la trombina (IIa), no tiene efecto sobre las plaquetas y no reacciona de manera cruzada con el suero de pacientes con TIH³⁰, por lo que ha sido utilizado con éxito para tratar a pacientes con esta afección²⁷.

El Fondaparinux tiene una t_{1/2} larga de 17 horas, alcanza niveles máximos en plasma en 2 horas y se excreta sin modificaciones en la orina²⁷. Debido al riesgo de acumulación y hemorragias posteriores, debe usarse con precaución si el aclaramiento de creatinina está entre 30-50 mL/min³³ y está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min^{5,27,33}. Adicionalmente, está contraindicado en pacientes que pesen <50 kg⁵.

Se administra por vía subcutánea a una dosis de 2.5 mg diarios para la profilaxis de TEV iniciada de 6-8 horas después de la cirugía^{5,30,33} y no requiere monitoreo de laboratorio⁴³. La administración subcutánea pueden ser problemáticas para algunos pacientes, lo que podría resultar en una mala adherencia al tratamiento⁴³.

Un estudio con más de 144,000 pacientes documentó una incidencia menor de TEV con fondaparinux (1.5%) en comparación con enoxaparina (2.3%), dalteparina (2.1%) y HNF (4.2%)³⁰. Sin embargo, en un metaanálisis que compara fondaparinux con

HBPM, las tasas de TEV sintomática fueron similares en ambos grupos (RR 1,03; IC del 95 %: 0,65-1,63), pero los eventos hemorrágicos importantes fueron más comunes con fondaparinux (RR1,38, 95% CI: 1,09-1,75)^{5,43}.

Al comparar Fondaparinux con ACOD (rivaroxabán, edoxabán) en estudios retrospectivos se documentó que los ACOD dieron como resultado tasas más bajas de TEV y un perfil de seguridad similar o mejor en comparación con fondaparinux⁵.

Si bien se ha demostrado que el fondaparinux es eficaz para prevenir la TEV en RTR y RTC³⁰, el equilibrio cercano entre los efectos deseables e indeseables hace que la profilaxis de TEV extendida con fondaparinux sea menos atractiva que la HBPM^{30,33}.

Anticoagulantes orales directos

Los ACOD incluyen inhibidores directos de la trombina (IIa) como el dabigatrán e inhibidores directos del factor Xa, entre los aprobados para trombopprofilaxis están apixabán, rivaroxabán³³.

Desde la primera aprobación en 2010, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han vuelto cada vez más populares³⁹. Estos medicamentos son atractivos debido a que pueden administrarse por vía oral y tienen farmacocinética predecible independientemente de la masa corporal o la dieta^{10,61}. Además, pueden usarse en pacientes con antecedentes de TIH⁵.

Los ACOD tienen un inicio de acción rápido y no necesitan monitoreo de laboratorio^{33,60}. Estos medicamentos prolongan de forma variable el TP y TTPa por lo que estas pruebas de laboratorio no son confiables para monitorear el efecto anticoagulante⁶⁰.

Se recomienda retrasar la administración de ACOD hasta 18-24 horas después de la cirugía para reducir el riesgo de sangrado, sin embargo, en la mayoría de los estudios estos agentes se administraron dentro de las 6-8 horas posteriores a la operación⁴³.

Los ACOD se deben evitar en pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)^{5,33}. De manera similar, todos los ACOD son sustratos para el transportador de glucoproteína p y los medicamentos que afectan esta vía pueden alterar los niveles³³.

A pesar de sus ventajas, estos fármacos tienen costos elevados y existen preocupaciones sobre la falta de agentes disponibles comercialmente para revertir la acción de estos medicamentos si se produce un sangrado excesivo^{43,48}, llegando a

requerir plasma fresco congelado para revertirlos en caso de complicaciones hemorrágicas¹⁰; aunque recientemente se han aprobado fármacos para la reversión específica. El andexanet alfa para ha sido aprobado para la reversión del apixaban y rivaroxaban, tras comprobarse una hemostasia excelente o buena en el 82% de los pacientes con sangrado mayor agudo en un plazo de 12 horas, según el ensayo no aleatorizado ANNEXA4³⁷. El Idarucizumab está aprobado para la reversión de dabigatrán en base al ensayo no aleatorizado REVERSEAD, que incluyó a 301 pacientes con sangrado no controlado y 202 que requerían un procedimiento o cirugía urgente, logrando el cese del sangrado en 67,7% a las 24 horas y la hemostasia se consideró normal en el 93,4% del grupo quirúrgico³⁷.

Los ACOD han ganado popularidad en la trombopprofilaxis después de artroplastia debido a su facilidad de administración y al potencial de menos eventos de tromboembolismo venoso (VTE)¹⁷. Sin embargo, faltan ensayos clínicos directos que comparen diferentes agentes ACOD, ya que las comparaciones indirectas mediante metaanálisis han llegado a conclusiones variables⁵.

Estudios han mostrado que los ACOD están asociados con una menor incidencia de TEV y sin aumentar el riesgo de sangrado después de RTC en comparación con warfarina y HBPM^{10,39}. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados variados con respecto al riesgo de hemorragia clínicamente relevante al comparar ACOD y HBPM. Por ejemplo, rivaroxabán tenía un riesgo mayor, dabigatrán tenía un riesgo similar y apixabán tenía un riesgo menor en comparación con la enoxaparina⁴⁸.

Específicamente para RTR, los ACOD (tanto inhibidores del IIa como Xa) comparados con HBPM no tuvieron diferencia estadísticamente para TEV, TVP, TEP ni hemorragia mayor⁴⁸.

Para RTC, la HBPM tuvo una tasa mayor en TEV (OR 3,32, IC del 95 %: 1,77-6,20, $p < 0,001$) en comparación con ACOD. Mientras que, para TVP, la HBPM presentó mayor riesgo que los inhibidores del factor Xa (OR 2,31, IC del 95 %: 1,42 a 3,76, $P < 0,001$), pero sin diferencia al compararse con inhibidores directos de la trombina. Las tasas de TEP y hemorragia mayor fueron similares entre HBPM y ACOD⁴⁸.

Las guías de la ASH sugieren usar ACOD por sobre HBPM para pacientes sometidos a RTR y RTC, indicando con certeza general moderada que el balance de efectos probablemente favorece el uso de DOAC, ya que probablemente reduzcan levemente la tasa de TEP sintomáticas (RR, 0,74; IC del 95 %, 0,50-1,10), TVP proximal sintomática (RR, 0,56; IC del 95 %, 0,39-0,79), TVP distal sintomática (RR, 0,56; IC 95%, 0,39-0,79) un efecto que probablemente no sea clínicamente relevante. En este análisis no se observó diferencias en sangrado mayor (RR, 1,03; IC del 95 %, 0,79-1,35), necesidad de reintervención (RR, 1,43; IC del 95 %, 0,75-2,71) ni mortalidad (RR, 0,94; IC del 95 %, 0,53-1,66)⁴¹.

En general, la seguridad y la eficacia de los ACOD para prevenir el TEV parecen similares a las de HBPM⁵, si bien los ACOD son anticoagulantes más potentes y existen informes de un aumento de las complicaciones de las heridas y de la reintervención con su uso¹⁷.

Un estudio del Registro Nacional Conjunto de Inglaterra, Gales, la Isla del Norte y la Isla de Man comparó los ACOD con la aspirina después de la RTC y RTR, encontrando

que los ACOD se asociaron con un menor riesgo de TEV y sin un mayor riesgo de mortalidad o complicaciones, excepto por lesión renal¹⁷.

En ausencia de ensayos comparativos entre diferentes clases de ACOD (anti-factor IIa vs. anti-factor Xa) o ACOD individuales de la misma clase, el panel de la guía ASH no encontró evidencia de efectos de subgrupos clínicamente relevantes para resultados deseables o indeseables por lo que no recomiendan un fármaco específico⁴¹.

Los datos limitados sugieren que los ACOD administrados durante 35 días tienen una eficacia similar a los administrados durante 10 a 15 días⁵. Los ACOD durante 2 semanas vs 6 semanas mostraron una reducción de la TEV (OR 0,20, IC del 95 %: 0,06 a 0,68) y la TVP sintomáticas (OR 0,18, IC del 95 %: 0,04 a 0,81), sin diferencias significativas en la presentación de TEP sintomática (OR 0,25, IC del 95%: 0,03-2,25), hemorragia mayor (OR 1,00, IC del 95%: 0,06-16,02), hemorragia no mayor clínicamente relevante (OR 1,22, IC del 95%: 0,76-1,95) y hemorragia menor (OR 1,18, IC del 95%: 0,74 a 1,88)⁵⁴.

Aunque faltan comparaciones directas entre varios agentes ACOD, la evidencia disponible respalda el uso de los ACOD en la trombopprofilaxis después de la RTR y la RTC. Sin embargo, la elección de un agente ACOD específico debe adaptarse al perfil de riesgo individual de cada paciente, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios, interacciones y contraindicaciones⁵.

Rivaroxabán

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, se administra por vía oral y reduce la generación de trombina, lo que suprime la agregación plaquetaria y la formación de fibrina²⁷. Recibió autorización de comercialización en 2008 para la profilaxis de TEV en pacientes adultos sometidos a RTR y RTC electivos³⁰.

Posterior a un RTR o RTC, se administra en una dosis oral fija diaria de 10 mg³⁰, incluso en pacientes con un IMC >40 kg/m² o un peso >120 kg, se sugiere mantener la dosificación estándar⁵. El tiempo para alcanzar la concentración máxima es de 2-4 horas, y la t_{1/2} varía de 5-9 horas en sujetos sanos de 20-45 años y de 11-13 horas en sujetos de 60-76 años⁶⁰.

Se ha demostrado que es más efectivo que la enoxaparina para prevenir el TEV después de RTR y RTC en ensayos clínicos de fase III^{5,30}. Los estudios RECORD1 y RECORD2, que involucraron a más de 6,000 pacientes sometidos a RTC, mostraron tasas significativamente más bajas de TEV general, TVP, TEP y mortalidad en el grupo de rivaroxabán comparado con HBPM^{43,62}, con tasas similares de sangrado⁴³.

Si bien, los ensayos controlados aleatorios han informado tasas de TEV muy bajas con rivaroxabán, se ha documentado un mayor riesgo de sangrado en algunos estudios (3%-5%)^{44,48}, mientras que en otros las tasas han sido muy bajas (0,2%)⁶².

Apixabán

El apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, reduce la generación de trombina, lo que lleva a la supresión de la agregación plaquetaria y la formación de fibrina²⁷.

Entre los ACOD, el apixabán tiene el tiempo más largo hasta la concentración máxima (3-4 horas) y una vida media de 12 horas, siendo metabolizado por las enzimas CYP3A4 y P-gp⁶⁰

La dosis recomendada para la profilaxis de TEV después de RTC y TKR es de 2,5 mg dos veces al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la cirugía y continuando durante 35 días para RTC y 12 días para RTR³⁰. Esta dosis estándar se sugiere incluso en pacientes con un IMC >40 kg/m² o un peso >120 kg⁵.

Está aprobado para la profilaxis de TEV después de RTR y RTC, tratamiento de TVP aguda y TEP, y reducción del riesgo de TVP y EP recurrentes después del diagnóstico y tratamiento inicial³⁰. Estas indicaciones se han sido validado en tres ensayos aleatorizados prospectivos: ADVANCE-1, ADVANCE-2 y ADVANCE-3⁴³. Estos ensayos encontraron tasas similares de TVP sintomática, TEP y hemorragia mayor entre los grupos de apixabán y HBPM⁵, con tasas significativamente más bajas de hemorragias mayores y menores en el grupo de apixabán en ADVANCE-1 (P = 0.03)⁴³.

Un metaanálisis de 2015 encontró que apixabán no se asociaron con riesgos de sangrado significativamente más altos en comparación con HBPM⁴⁸.

Dabigatrán

Aprobado en 2010, el dabigatrán es un inhibidor directo y reversible de la trombina tanto libre como unida al coágulo, lo que inhibe la conversión de fibrinógeno en fibrina mediada por la trombina, la activación de la coagulación por retroalimentación y la activación plaquetaria²⁷.

Se administra como etexilato de dabigatrán, un profármaco absorbible por vía oral y se convierte rápidamente en dabigatrán por esterasas plasmáticas^{27,30}. Para trombopprofilaxis, se administran 110 mg de 1-4h después de la cirugía y posteriormente 220 mg una vez al día, produciendo una respuesta anticoagulante predecible que no requiere monitoreo de coagulación de rutina²⁷. Tiene una biodisponibilidad oral del 6%, un inicio de acción máximo en 2 horas y una t_{1/2} de 12-14 horas²⁷. En pacientes con IMC >40 kg/m o peso >120 kg se prefiere el uso de inhibidores del Xa como rivaroxabán y apixabán⁵.

La eficacia de dabigatrán en pacientes sometidos a RTR y RTC se evaluó en ensayos controlados aleatorios, como REMODEL, RENOVATE y REMOBILIZE^{5,43}. Estos ensayos encontraron tasas similares de TEV, TVP, TEP y hemorragia mayor entre dabigatrán y HBPM^{5,43}. Sin embargo, en el ensayo REMOBILIZE, dabigatrán no alcanzó la no inferioridad en comparación con HBPM en los criterios de valoración de eficacia primaria que incluyeron muerte y todos los eventos de TEV sintomáticos y asintomáticos⁴³.

Tres metaanálisis compararon la efectividad de diferentes inhibidores directos de la trombina con enoxaparina, encontrando tasas similares de TEV y riesgo de sangrado mayor entre dabigatrán y enoxaparina⁴⁸.

A pesar de un informe de 2012 que asoció a dabigatrán con un mayor riesgo de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo⁶³, las guías de ACCP recomiendan dabigatrán para la profilaxis de TEV en pacientes sometidos a RTR y RTC³⁰.

Aspirina

La aspirina es un fármaco antiplaquetario económico, genérico y ampliamente disponible que inhibe la síntesis de tromboxano A₂ (TxA₂) al acetilar irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX1)²⁷. El TxA₂ es un potente inductor de agregación plaquetaria y vasoconstrictor producido por las plaquetas a través del metabolismo de la COX1²⁷. La acción de la aspirina en la COX1 plaquetaria es permanente y dura toda la vida de la plaqueta (7-10 días), lo que significa que las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria²⁷. La aspirina se metaboliza rápidamente (en 1-2 horas) a ácido salicílico, tiene una vida media de 6 horas⁶⁰.

La aspirina prolonga el tiempo de sangrado y puede elevar los niveles de enzimas hepáticas, nitrógeno ureico en sangre y creatinina⁶⁰. La excreción renal de salicilato depende del pH urinario, aumentando a medida que el pH sube⁶⁰. La aspirina es fácil de administrar, no requiere monitoreo sanguíneo y tiene un excelente perfil de seguridad⁷.

Las dosis más altas de aspirina, como 325 mg dos veces al día, no parecen ser más efectivas que las dosis más bajas para la trombopprofilaxis⁵, adicionalmente, los efectos adversos de la aspirina dependen de la dosis, especialmente el riesgo de hemorragia gastrointestinal⁵⁰. Se ha demostrado que una dosis diaria de aspirina de 75 mg es suficiente para lograr la inactivación completa de COX1 en las plaquetas, lo que hace que la aspirina sea máximamente efectiva como agente antitrombótico en dosis que varían de 50 a 325 mg/día²⁷. El tratamiento de baja intensidad con aspirina de 81 mg una vez al día es una opción de menor costo, y ha probado no tener diferencia estadísticamente significativa en la presentación de TEV, TVP, TEP, hemorragia o muerte al compararse con 325mg después de RTC^{44,50}.

Adicionalmente, no debe ajustarse para IMC altos; en un estudio por Jenny et al. (2020) se examinó la seguridad y efectividad de la aspirina para la prevención de la TEV en pacientes obesos sometidos a RTR o RTC. La cohorte dividió los pacientes en IMC normal, sobrepeso, obesos, obesidad severa y obesidad mórbida, obteniendo tasas totales de TEV estadísticamente similares entre los grupos, sin diferencias en sangrado, complicaciones de la herida, infección o mortalidad⁶⁴.

Se ha sugerido en ensayos clínicos y metaanálisis que la aspirina puede ser efectiva en la prevención del TEV después de la artroplastia⁴¹, por lo que la aspirina se utiliza sin aprobación para este fin^{7,41}.

Tanto la AAOS, ACCP y AHS recomiendan la aspirina como un agente tromboprolíptico adecuado después de la RTR y RTC^{43,65}. El ACCP respaldó la aspirina con un grado de 1B (evidencia moderada), el mismo asignado para ACOD y HBPM⁷. El NICE recomendó el uso de aspirina por 10 días para RTR, pero para RTC sugiere un curso inicial de 10 días de HBPM seguido de 28 días aspirina⁷.

En el estudio PEP (Prevención de Embolia Pulmonar), 4.088 pacientes sometidos a RTC y RTR fueron asignados al azar para recibir 160 mg de aspirina al día o un placebo. SE demostró una reducción del 36% en eventos sintomáticos de TEV en pacientes con fractura de cadera que recibieron aspirina ($P = 0.0003$)⁴³. En otro estudio, la aspirina ha demostrado reducir la tasa de TVP en 29%, TEP en 43% y TEP fatal en 58% al compararse con placebo en 13,356 pacientes sometidos a RTC¹⁰.

En el ensayo EPCAT I⁶⁶, se demostró comparable seguridad y efectividad para la profilaxis posterior a RTC con 10 días iniciales de HBPM y posteriormente extendida con 28 días adicionales de aspirina o HBPM⁴¹.

En el EPCAT II⁴¹, se demostró comparable seguridad y efectividad para la profilaxis con 10 días iniciales de rivaroxabán y posteriormente extendida con aspirina o rivaroxabán, por 10 días adicionales en RTR y 28 días en RTC⁴¹.

Estudios recientes evaluados por la ASH han demostrado que no hay diferencias significativas entre la aspirina y los anticoagulantes orales directos en las tasas de TEV (RR 1,49; IC 95 %, 0,37-6,09), TVP proximal (RR 1,49; IC del 95 %, 0,51-4,34), TVP distal (RR 1,45; IC del 95 %, 0,86-2,46) o hemorragia grave (RR 2,63; IC del 95 %, 0,64)^{39,52}.

En otro estudio de 3,880 pacientes sometidos a RTC, la incidencia de TEV fue del 1.2% con profilaxis de aspirina, demostrando seguridad y efectividad para la profilaxis del TEV en pacientes de bajo riesgo⁶⁷. Un metaanálisis del 2014 no mostró diferencias significativas entre la aspirina y otros anticoagulantes con respecto a la incidencia y el riesgo de desarrollar TVP después de una cirugía de artroplastia de extremidades inferiores⁶⁸.

Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados que comparan aspirina con otros anticoagulantes no mostró diferencias significativas en el riesgo de TEV (RR 1,12; IC del 95 %, 0,78-1,62) ni en el riesgo de eventos adversos, como sangrado, complicaciones de la herida, infarto de miocardio y muerte, cuando se comparó la aspirina con otros anticoagulantes, aunque los pacientes que recibieron aspirina tuvieron un riesgo reducido de hematomas y edema en las extremidades inferiores, sin embargo este metaanálisis está limitado por la heterogeneidad de los estudios, las poblaciones estudiadas y por incluir múltiples fármacos y dosis⁷.

A pesar de que hay evidencia de la efectividad de aspirina en procedimientos de alto riesgo como RTC y RTR^{50,68}, el uso de aspirina en la profilaxis del TEV sigue siendo controversial¹⁷ debido a que la evidencia de los estudios en cuanto a la seguridad y eficacia de la aspirina en comparación con otros anticoagulantes es heterogénea y, en algunos casos, imprecisa, lo que requiere precaución al interpretar estos resultados^{5,7}. Adicionalmente, la calidad de los primeros estudios aleatorizados de la aspirina en la profilaxis de la TEV es deficiente y la orientación actual basada en ellos está confundida por la ausencia de práctica perioperatoria moderna en sus protocolos. Esto le da un peso inadecuado a la elección del agente químico, cuando en la actualidad la protección la confieren los regímenes multimodales⁶⁵.

Por esta razón, se ha utilizado principalmente en pacientes de bajo riesgo o como agente profiláctico de duración extendida después de un curso inicial de 5 a 10 días de profilaxis anticoagulante con HBPM o ACOD⁵.

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con el uso de ASA fueron hematoma en la herida, sangrado mayor, sangrado menor, sangrado gastrointestinal, infección de la herida, necesidad de transfusiones y otras complicaciones de la herida^{7,68}. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron aspirina versus otros anticoagulantes en términos de estos eventos adversos, excepto por un riesgo reducido en pacientes que recibieron aspirina para la aparición de hematomas (RR 0,68; IC del 95 %, 0,54-0,84) y edema de miembros inferiores (RR 0,57; IC del 95 %, 0,37-0,88)^{7,68}. Otros estudios se ha documentado que la aspirina puede tener ventajas sobre los NOAC en la reducción de la estancia hospitalaria, la pérdida de

sangre y el exudado de heridas⁶⁵. Este último puede que tenga mayor relevancia clínica dado que se ha demostrado que entre mayor exudado el riesgo de infección es mayor⁶⁵.

Aunque puede ser menos potente que otros anticoagulantes⁵, la aspirina se prescribe cada vez más como trombopprofilaxis debido a su eficacia, menor riesgo de hemorragia, la falta de requisitos de control, rentabilidad y conveniencia en comparación con los agentes parenterales por su administración oral¹. El uso de terapias a base de aspirina ha aumentado entre 2010-2021 debido a estos factores, el respaldo de la última guía de la ACCP y a la evidencia de estudios observacionales^{43,69}. Se ha documentado que la utilización de aspirina tiene una tasa de crecimiento anual de +27,03 %, y mientras que ocurre una reducción anual en la utilización de otros anticoagulantes del -7,53 %³⁹.

La evidencia disponible de los estudios clínicos sugiere que, en términos de eficacia clínica y seguridad, la aspirina no es significativamente diferente desde el punto de vista estadístico de otros anticoagulantes utilizados para la profilaxis de la TEV después de una artroplastia⁷. El cuerpo de evidencia varía de baja calidad a alta calidad. Sin embargo, dado que la mayoría de las pruebas relevantes de los ensayos actuales tienen un alto riesgo de sesgo, se necesitan estudios grandes y bien diseñados adicionales para validar estos hallazgos⁷. Además, estos ensayos deben determinar si los anticoagulantes más nuevos y costosos tienen algún beneficio clínico sobre la aspirina para profilaxis y si estos medicamentos son costo-efectivos⁷.

Cabe mencionar los estudios recientes que buscan resolver las interrogantes alrededor del uso de aspirina como trombopprofilaxis en artroplastia: el CRISTAL⁶⁹ que ya ha sido reportado y el PEPPER⁴⁴ que está actualmente llevándose a cabo.

Adicionalmente, se incluye una breve descripción del estudio en curso PREVENT CLOT⁷⁰ que valora el uso de aspirina en tromboprofilaxis, pero por fracturas.

CRISTAL

El ensayo CRISTAL, un estudio cruzado aleatorizado, que comparó aspirina (100 mg por vía oral por día) con enoxaparina (40 mg por vía subcutánea por día) para la tromboprofilaxis después de la artroplastia de cadera (35 días) y rodilla (14 días) en 9.711 pacientes^{1,5,69}. El ensayo tuvo como objetivo evaluar la no inferioridad de la monoterapia con aspirina frente a la enoxaparina para prevenir la TEV sintomática en un plazo de 90 días⁶⁹. Todos los pacientes recibieron dispositivos de compresión neumática intermitente para pantorrillas intraoperatorios y posoperatorios y medias de compresión⁶⁹.

El ensayo se detuvo antes de tiempo debido a una mayor incidencia de TEV sintomática en el grupo de aspirina (3,45 %) en comparación con el grupo de enoxaparina (1,82 %), principalmente debido a una mayor tasa de TVP debajo de la rodilla (1,2 % frente a 2,4 %) ^{1,69,71}. Sin embargo, las incidencias de embolia pulmonar sintomática (0,6 % frente a 1,1 %) y TVP por encima de la rodilla (0,2 % frente a 0,2 %) fueron igualmente bajas entre los dos grupos, sin diferencias en la mortalidad, hemorragia mayor, tasas de reingreso o reoperaciones¹. El ensayo no demostró la ausencia de inferioridad de la aspirina frente a la enoxaparina, pero la importancia clínica de los hallazgos sigue siendo incierta, ya que la mayoría de las diferencias en los eventos de TEV se debieron a la TVP por debajo de la rodilla, una forma de TEV menos importante desde el punto de vista clínico en comparación con la TVP por encima de la rodilla o la embolia pulmonar⁶⁹.

Aunque no hubo diferencias significativas en los resultados secundarios como hemorragia mayor y reintervenciones relacionadas con las articulaciones entre los

grupos de enoxaparina y aspirina en el ensayo CRISTAL, no se informaron los resultados de hemorragia menor y drenaje de heridas^{1,71}. Las tasas de mortalidad no difirieron entre las diferentes estrategias, y las bajas tasas generales de TEP y DVT proximal sugieren que la aspirina podría ser suficiente para los pacientes de menor riesgo, mientras que los pacientes de mayor riesgo podrían beneficiarse más de la anticoagulación profiláctica más agresiva⁷¹.

Al comparar los resultados del ensayo CRISTAL con el estudio EPCAT II, que utilizó cinco días iniciales de rivaroxabán seguido de aspirina, la tasa de TVP distal fue menor en el estudio EPCAT II que en el grupo del ensayo CRISTAL que solo tomó aspirina⁷¹. Esto sugiere que el uso de enoxaparina durante los primeros cinco a diez días podría haber producido resultados similares en el ensayo CRISTAL⁷¹.

En la práctica clínica, los pacientes con antecedentes de TEV probablemente recibirían profilaxis anticoagulante, y la diferencia de riesgo entre la enoxaparina y la aspirina fue mayor en estos pacientes en comparación con aquellos sin antecedentes de TEV⁷¹. Esto indica que un enfoque de adaptación al riesgo para la profilaxis de TEV en artroplastias podría ser más apropiado⁷¹.

Las limitaciones del ensayo CRISTAL incluyen una pérdida de seguimiento del 5,2 %, la posibilidad de inscripción selectiva de pacientes, falta de cegamiento de la asignación del tratamiento, poder estadístico inadecuado para algunos resultados, interrupción temprana que afecta la precisión de los resultados y tasas no registradas de pruebas de diagnóstico⁶⁹.

A pesar de la superioridad de la enoxaparina para reducir la TVP debajo de la rodilla, las tasas de mortalidad general, embolia pulmonar fatal y eventos

tromboembólicos mayores fueron bajas tanto para la aspirina como para la enoxaparina, lo que sugiere que la diferencia entre los dos grupos podría no ser clínicamente relevante¹. Es posible que los hallazgos del ensayo CRISTAL no convencen a los médicos que ya usan profilaxis con aspirina para cambiar a HBPM, dadas las compensaciones con el riesgo de sangrado, los costos de atención médica y la comodidad del paciente¹.

PEPPER

El ensayo Prevención de la embolia pulmonar después del reemplazo de cadera y rodilla (PEPPER, por sus siglas en inglés) es un estudio de eficacia comparativo pragmático, aleatorizado y con un diseño de no inferioridad. El ensayo tiene como objetivo inscribir a 20.000 pacientes y comparar la eficacia y la seguridad de la aspirina (81 mg dos veces al día), la warfarina de baja intensidad (objetivo de INR 1.7–2.2) y el rivaroxabán (10 mg/día) para la profilaxis del TEV después de RTR y RTC⁴⁴. El resultado primario de efectividad es una combinación de TEV y mortalidad por todas las causas, mientras que el resultado primario de seguridad son las complicaciones hemorrágicas clínicas. Los resultados informados por los pacientes se evalúan al mes, 3 y 6 meses⁴⁴.

El ensayo incluye tres métodos de profilaxis que representan más del 80 % de todos los reemplazos de cadera y rodilla en América del Norte⁴⁴, sin embargo, este estudio no incluye otros agentes anticoagulantes de uso común, como dabigatrán y HBPM⁷.

PREVENT CLOT

El ensayo PREVENT CLOT⁷⁰ es un estudio pragmático, aleatorizado y multicéntrico en curso que tiene como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de la

aspirina frente a la HBPM como agentes trombotrópicos en pacientes con traumatismos ortopédicos⁶⁸. Los pacientes con traumatismos ortopédicos tienen un mayor riesgo de TEV. Las guías actuales recomiendan HBPM para la profilaxis de TEV en esta población. Sin embargo, la literatura emergente en pacientes con artroplastia articular total sugiere beneficios clínicos potenciales de la profilaxis de TEV con aspirina⁷⁰.

El resultado primario es la mortalidad por todas las causas, y la no inferioridad se evaluará probando si la diferencia por intención de tratar en la probabilidad de morir dentro de los 90 días posteriores a la aleatorización entre la aspirina y la HBPM es menor que el margen de no inferioridad de 0,75%⁷⁰. Los resultados de eficacia secundarios incluyen mortalidad por causa específica, TEP no fatal y TVP, mientras que los resultados de seguridad comprenden complicaciones hemorrágicas, complicaciones de heridas e infecciones profundas del sitio quirúrgico⁷⁰. Este ensayo puede proporcionar datos más sólidos sobre la eficacia y la seguridad de la aspirina en comparación con otros anticoagulantes como agentes trombotrópicos entre pacientes con traumatismos⁶⁸.

Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos para la profilaxis TEV incluyen la movilización, las medias de compresión graduada (MCG), los dispositivos de compresión neumática intermitente (DCNI) y las bombas venosas de pie (BVP)³⁰. La quimioprofilaxis después de la RTC y la RTR primarias puede causar complicaciones hemorrágicas posoperatorias, lo que lleva a explorar la profilaxis mecánica como alternativa⁷². La compresión mecánica tiene como objetivo abordar los factores de la tríada de Virchow (estasis venosa, estado de hipercoagulabilidad y lesión endotelial) aumentando la velocidad de la sangre venosa en las extremidades inferiores y liberando factores de prevención de coágulos⁴⁵.

Las ventajas de estos métodos incluyen la falta de potencial de sangrado, la no necesidad de monitoreo de laboratorio y la ausencia de efectos secundarios significativos³⁰. Sin embargo, las desventajas incluyen dificultades de implementación, adherencia subóptima (aunque los dispositivos portátiles que funcionan con baterías pueden mejorarla) y falta de evidencia sólida para reducir el riesgo de muerte o embolia pulmonar^{5,30}.

La movilización a través de la marcha temprana es un método simple de profilaxis de la TEV, pero es posible que no brinde una protección adecuada para los pacientes hospitalizados³⁰, por esta razón la guía del ACCP recomiendan el uso de métodos mecánicos además de la profilaxis farmacológica³⁰. Sin embargo, los datos que respaldan el uso de profilaxis mecánica sola son limitados y generalmente menos efectivos que los regímenes que contienen profilaxis farmacológica⁵.

Las guías de la ASH recomiendan la profilaxis mecánica para los pacientes que se someten a una cirugía mayor que no reciben profilaxis farmacológica⁶⁶. Para los

pacientes que reciben profilaxis mecánica, la guía sugiere el uso de DCNI sobre las MCG⁵².

La HBPM se ha estudiado en comparación con los métodos mecánicos, algunos ensayos sugieren que puede ser más eficaz que MCG o BVP solos⁵. Los datos que respaldan los métodos mecánicos son limitados, están sujetos a sesgos y tienen tamaños de muestra pequeños⁵. La combinación de tromboprolifaxis mecánica y farmacológica tiene beneficios adicionales inciertos, y los dispositivos mecánicos pueden resultar molestos para los pacientes, particularmente en el entorno posoperatorio⁵.

En un estudio de Arsoy et al⁷², los reingresos hospitalarios relacionados con TEV y sangrado fueron cinco veces más altos en pacientes con RTR tratados con HBPM en comparación con los tratados con compresión mecánica más aspirina. Las complicaciones hemorrágicas también fueron notablemente mayores en los pacientes tratados con HBPM.

Un estudio retrospectivo se comparó pacientes con RTR tratados solo con compresión mecánica y aquellos tratados con compresión mecánica más HBPM, y no encontró diferencias en las tasas de TEV, pero sí un aumento de hematomas y drenaje postoperatorio en el grupo de HBPM⁷².

A pesar de estos resultados, el cumplimiento de los dispositivos mecánicos sigue siendo un desafío que no se puede obviar⁴⁵. Se ha demostrado la relación directa entre el cumplimiento y la eficacia clínica de los sistemas de compresión neumática intermitente⁴⁵. Se ha documentado un cumplimiento general de la bomba del 51 % en comparación con el 99 % para el cumplimiento de la aspirina⁴⁵.

Duración

El riesgo de VTE es más alto en los primeros días posoperatorios, pero permanece elevado durante al menos 6 semanas debido a los cambios fisiológicos en curso, incluido el estado de hipercoagulabilidad y la reducción del flujo sanguíneo⁴⁶. La administración perioperatoria de profilaxis reduce las tasas de muerte y complicaciones asociadas con TEV después de RTC y RTR, y se observan beneficios adicionales al extender la profilaxis más allá del alta hospitalaria⁴¹. Como se ha expuesto anteriormente, las guías basadas en la evidencia recomiendan la profilaxis anticoagulante durante un mínimo de 14 días y en promedio sugieren continuar hasta 35 días después de la cirugía⁴³, sin embargo, la duración óptima de la tromboprofilaxis aún carece de consenso entre las diferentes guías⁴².

Las ACCP recomiendan de 10 a 14 días de profilaxis para RTC y RTR, con una posible extensión de hasta 35 días⁴³. Las AAOS no recomiendan una duración específica debido a la falta de datos concluyentes⁴³. El NICE recomienda una duración mínima de 28 días para la RTC y de 14 días para la RTR siempre que el paciente sea completamente ambulatorio y sea dado de alta a su domicilio al final⁴².

Debido a que el riesgo de TEV puede durar hasta 12 semanas después de la operación, la ASH sugiere usar profilaxis antitrombótica prolongada (19-42 días) en lugar de profilaxis a corto plazo (4-14 días) para cirugías mayores como las artroplastias, aunque con poca certeza de la evidencia^{33,41}.

En un estudio de un centro terciario canadiense, la mediana de la duración de la profilaxis total de TEV fue de 42 días (rango: 13-63 días), en el RTR se encontró una duración significativamente mayor que para RTC (42 frente a 30 días; $P < 0,001$)⁴⁶. La

profilaxis de duración prolongada (30 ± 42 días) con HBPM ha demostrado eficacia para reducir el TEV sintomático⁵³.

Un estudio de Pedersen et al⁷³ no encontraron diferencia global en el riesgo de TEV, sangrado mayor o muerte con respecto a la duración de la tromboprofilaxis farmacológica.

Otro estudio no encontró asociación entre la duración de la tromboprofilaxis anticoagulante y la tasa de revisión a los 5 años después de la RTC por osteoartritis⁷⁴. Sin embargo, la tromboprofilaxis prolongada está asociada con un aumento temprano de la tasa de revisión debido a la infección periprotésica articular⁷⁴. Probablemente esto se explique porque la duración prolongada de la tromboprofilaxis conlleva mayor el sangrado y la formación de hematomas, que pueden provocar un drenaje prolongado de la herida, y esto a su vez predisponer a la infección⁷⁴.

Adherencia

Sidhu et al⁶⁹ definieron la adherencia como la finalización de todas las dosis del fármaco e informaron tasas generales de adherencia del 85 % para el grupo de aspirina y del 86 % para el grupo de enoxaparina en el ensayo CRISTAL.

Dietz et al⁴⁵ encontraron que los pacientes aleatorizados a ASA o ASA/MCP para la profilaxis de TEV cumplían con su uso de ASA más del 94 % del tiempo. Sin embargo, el cumplimiento de la bomba en el grupo ASA/ DCNI fue solo del 51 % en promedio. Una revisión retrospectiva en su institución demostró bajas tasas de cumplimiento con la adopción de dispositivos mecánicos en la práctica. Se ha demostrado la relación directa entre el cumplimiento y la eficacia clínica de DCNI⁴⁵.

Bawa et al¹⁰ informaron que los pacientes se encuentran dentro del rango terapéutico solo el 45,9 % del tiempo después de la operación con warfarina. La enoxaparina, administrada por vía subcutánea, plantea desafíos para la autoadministración, pero no se ha demostrado que impida el cumplimiento⁴¹. Por otro lado, el cumplimiento y la satisfacción del paciente con la tromboprofilaxis oral es mejor que con la LMWH⁶⁵.

Nemeth et al⁴² mencionaron que el 1,5 % de los pacientes aún desarrollan TEV sintomática a pesar de la terapia de tromboprofilaxis después de la RTR y la RTC, posiblemente debido a problemas de cumplimiento del fármaco.

Consideraciones especiales

Para los pacientes en terapia con warfarina u otros anticoagulantes debido a la fibrilación auricular crónica, los regímenes de profilaxis deben modificarse antes de cualquier cirugía. En el estudio BRIDGE⁵ se suspendió 5 días antes de la cirugía y posterior a eso se aleatorizaba entre placebo y HBPM en el periodo prequirúrgico, reiniciando la warfarina en todos los pacientes a las 24 horas postquirúrgicas. No se documentaron diferencias entre los grupos⁴³.

Los pacientes que tomaban dabigatrán o rivaroxabán debe suspender el fármaco 2-3 días antes de la cirugía y después de la cirugía iniciar con warfarina, independientemente del anticoagulante que se usaba previamente⁴³.

La terapia antiplaquetaria, como aspirina y/o clopidogrel, presentan un desafío ya que no hay evidencia clara para el manejo de estos pacientes⁴³. Se desaconseja suspender la aspirina para la prevención secundaria en el preoperatorio y suspender el clopidogrel durante la fase de reendotelización de un stent coronario o para pacientes de alto riesgo. Para otras indicaciones, el clopidogrel puede suspenderse 7 a 10 días antes de la cirugía ortopédica electiva y reiniciarse 24 a 48 horas después de la operación³⁰. Las pautas de la AAOS sugieren suspender los medicamentos antiplaquetarios antes de un RTR o RTC electivo, pero una revisión reciente respalda la cirugía temprana para pacientes con fractura de cadera que toman clopidogrel sin un riesgo significativo de sangrado³⁰.

Los pacientes con insuficiencia renal severa ($CrCl < 30$ mL/min) deben recibir HNF o warfarina, mientras que aquellos con insuficiencia renal menos grave pueden recibir HBPM ajustada a la dosis⁵. Para pacientes con alto riesgo de hemorragia o

contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, se sugiere la tromboprofilaxis mecánica, preferiblemente DCNI⁵.

La seguridad y la eficacia de la HBPM en pacientes con IMC alto no están bien estudiadas, pero las recomendaciones prácticas sugieren aumentar la dosis de profilaxis en un 30 % en pacientes con IMC $>40 \text{ kg/m}^2$ ³³. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia desaconseja el uso de ACOD en pacientes con peso $> 120 \text{ kg}$ o IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ³⁷.

Costos

La morbilidad asociada con TEV tiene implicaciones económicas significativas para los sistemas de salud y se ha documentado que en EE. UU. se podría ahorrar un promedio de \$6.906 por paciente al prevenir el TEV³⁹.

Los costos asociados con TEV han disminuido de \$10,205 en 2011 a \$4,459 en 2019, posiblemente debido a estrategias de tratamiento más rentables, como la introducción de DOAC y una mayor utilización de aspirina³⁹. El uso de rivaroxabán para el tratamiento de la TEV condujo a una estancia hospitalaria significativamente más corta y redujo los costos hospitalarios totales medios en aproximadamente \$1100 en comparación con la warfarina³⁹.

La aspirina se considera el antitrombótico más barato disponible, con una eficacia equivalente a otros anticoagulantes^{39,68}. Se ha documentado que la profilaxis con aspirina única en artroplastia cuesta 0,2-0,5 GBP mientras que otras opciones pueden costar hasta 419 GBP⁶⁸. Anderson et al⁵² sugirieron que la equidad en salud probablemente aumentaría debido al uso de aspirina, y Wilson et al⁶⁵ señalaron que el uso de aspirina para la profilaxis de la TEV ofrecería importantes beneficios financieros sobre la HBPM.

Por otro lado, la warfarina tradicionalmente se ha visto como una opción de bajo costo. Sin embargo, Bawa et al¹⁰ demostraron que, al tener en cuenta el costo de la monitorización de laboratorio, el costo total de la profilaxis con warfarina es en realidad mayor que el de la HBPM. A pesar de esto, la warfarina aún brinda una ventaja sobre otros anticoagulantes porque puede revertirse fácilmente en casos de sangrado o complicaciones relacionadas con la anticoagulación.

Por último, Dietz et al⁴⁵ mencionaron que los pacientes en su centro pagaron un gasto de bolsillo de \$250 por una terapia profiláctica usando una bomba, que a menudo se infrautilizaba y en ocasiones nunca se usaba (14%). Este costo adicional destaca la importancia de considerar la adherencia del paciente y la rentabilidad al seleccionar opciones tromboprofilácticas.

En Costa Rica no se cuenta con estimaciones de costos asociadas a la atención del TEV o costo-efectividad de la profilaxis, tanto en el ámbito privado como en la CCSS.

Al hacer una búsqueda varias farmacias de Costa Rica (Hospital Clínica Bíblica, Farmacia Fischel, Farmacia La Bomba), para marzo 2023 los precios más bajos de algunos medicamentos expuestos en secciones anteriores son: warfarina dosis 5mg diaria 350 CRC y 9.800 CRC por 28 días, HBPM dosis 40mg diaria 15.373 CRC y 440.636 CRC por 28 días, rivaroxabán dosis 10mg diaria 1.685 CRC y 47.180 CRC por 28 días, apixabán dosis 2,5mg cada 12 horas 728 CRC y 40.768 CRC por 28 días, dabigatrán dosis 220mg diaria 1.436 CRC y 40.233 CRC por 28 días, aspirina dosis 100mg diaria 78 CRC y 2.340 CRC por 28 días.

En la CCSS, el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) tiene registros de costos para: aspirina dosis 100mg 386 CRC y 10.808 por 28 días, enoxaparina dosis 40mg diaria 2.059 CRC y 57.652 CRC por 28 días, rivaroxabán dosis 10mg diaria 4.562 CRC y 127.740 CRC por 28 días, apixabán dosis 2,5mg cada 12 horas 869 CRC y 52.140 CRC por 28 días.

A pesar de que en nuestro país no se cuente con estimación de costos, es clara la diferencia en precios y la carga que supone para el sistema la prescripción indiscriminada de un tratamiento sin la racionalización correcta de su costo-efectividad.

Conclusiones

Tanto la artroplastia de cadera como de rodilla son producto de un proceso historia dinámico, que ha llevado al desarrollo e implementación de innovadoras técnicas quirúrgicas y mejores protocolos de recuperación, teniendo un impacto considerable sobre la incidencia de complicaciones. Su éxito se refleja en la cantidad de personas que se benefician anualmente de estos procedimientos en el mundo.

Una de sus complicaciones más importantes, el tromboembolismo venoso, es producto del impacto que se tiene durante la cirugía y en el periodo postquirúrgico sobre los factores descritos por Virchow en el siglo XIX: alteración en el flujo sanguíneo, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. A pesar de que estos tres se presentan en todas las cirugías, la aparición del TEV y sus múltiples presentaciones dependerá de un juego de factores intrínsecos al paciente, por lo que es esencial tener en cuenta los riesgos que tiene cada persona y la clínica que manifiesta, para llegar a un diagnóstico y tratamientos adecuados.

De suma importancia resulta prever esta complicación y administrar una tromboprofilaxis adecuada. Si bien la evidencia y las guías son heterogéneas y no permiten identificar un fármaco como tromboprofiláctico universal. Por otro lado, la evidencia es clara en que todas las opciones de tromboprofilaxis farmacológicas son efectivas en alguna medida y que no siempre es conveniente preferir el mayor efecto anticoagulante pues vendrá acompañando de mayores complicaciones hemorrágicas.

Por esta razón es esencial tener claro las comorbilidades y los factores de riesgo que presente cada paciente para tomar una decisión idónea, una persona sin complicaciones transoperatorias, sin factores de riesgo adicionales o comorbilidades y

que inicia rehabilitación con movilización temprana, tendrá un bajo riesgo de TEP y por lo tanto podría beneficiarse de tromboprofilaxis menos agresiva, de menor duración, con menor morbilidad y menos costosa, como lo es la aspirina. Pero el verdadero reto en la práctica clínica consiste en determinar cuál es la mejor opción en pacientes con comorbilidades asociadas y un mayor riesgo de sangrado,

A pesar de que es clara la necesidad de individualizar el tratamiento tromboproláctico, no se cuenta con ningún instrumento validado para estimar el riesgo y tomar decisiones objetivas; por lo que por ahora recae la subjetividad del cirujano o más correctamente en el arte de la medicina, recordando como Erick Fromm definió que un “arte puede dividirse convenientemente en dos partes: una, el dominio de la teoría; la otra, el dominio de la práctica”⁷⁵, en este caso la practica será la experiencia clínica.

Bibliografía

1. Chan NC, Bhandari M. Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. *JAMA*. 2022;328(8):712-713. doi:10.1001/jama.2022.11249
2. Erens GA, Crowley M. Total hip arthroplasty. In: Post T, ed. *UpToDate*. UpToDate Inc; 2023. Accessed February 4, 2023. <http://www.uptodate.com>
3. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *www.thelancet.com*. 2013;370. doi:10.1016/S0140
4. Martin GM, Harris I. Total knee arthroplasty. In: Post T, ed. *UpToDate*. UpToDate Inc.; 2023.
5. Douketis JD, Mithoowani S. Prevention of venous thromboembolism in adults undergoing hip fracture repair or hip or knee replacement. In: Post T, ed. *UpToDate*. UpToDate Inc; 2023. Accessed February 7, 2023. <http://www.uptodate.com>
6. INEC. *Estadísticas Vitales 2021 Población, Nacimientos, Defunciones y Matrimonios*.; 2021.
7. 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;180(3):376-384. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6108
8. Saragaglia D, Rubens-Duval B, Gaillot J, Lateur G, Pailhé R. Total knee arthroplasties from the origin to navigation: history, rationale, indications. *Int Orthop*. 2019;43(3):597-604. doi:10.1007/s00264-018-3913-z
9. Mihalko WM. Arthroplasty of the knee. In: Azar F, Beaty J, eds. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 14th ed. Elsevier; 2021.
10. Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, Luu HH. Trends in deep vein thrombosis prophylaxis and deep vein thrombosis rates after total hip and knee arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(19):698-705. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00235
11. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Díez-Remesal Y, et al. Association between Use of Enhanced Recovery after Surgery Protocol and Postoperative Complications in Total Hip and Knee Arthroplasty in the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery after Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty Study (POWER2). *JAMA Surg*. 2020;155(4). doi:10.1001/jamasurg.2019.6024
12. Yu X, Wu Y, Ning R. The deep vein thrombosis of lower limb after total hip arthroplasty: what should we care. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12891-021-04417-z
13. Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of total joint replacement in the United States: Future projections to 2020-2040 using the national inpatient sample. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(9):1134-1140. doi:10.3899/jrheum.170990
14. Harkess JW, Crockarell JR. Arthroplasty of the hip. In: Azar F, Beaty J, eds. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 14th ed. Elsevier; 2021.
15. Erens GA. Complications of total hip arthroplasty. In: Post T, ed. *UpToDate*. UpToDate Inc.; 2023.
16. Feng JE, Novikov D, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R. Total knee arthroplasty: Improving outcomes with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:63-73. doi:10.2147/JMDH.S140550
17. Muscatelli SR, Charters MA, Hallstrom BR. Time for an Update? A Look at Current Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty and Hip Fracture. *Arthroplast Today*. 2021;10:105-107. doi:10.1016/j.artd.2021.06.015
18. Agarwal AR, Ahmed AF, Stadecker M, Miller AS, Best MJ, Srikumaran U. Trends in Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty in the United States: Analysis Following the 2009 American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practical Guidelines. *Journal of the American Academy of*

- Orthopaedic Surgeons*. 2023;31(7):364-372. doi:10.5435/JAAOS-D-22-00825
19. Freedman JE, Loscalzo J. Arterial and Venous Thrombosis. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. McGraw Hill; 2022.
 20. Bereda G. Risk Factors, Diagnosis, Pathophysiology and Management of Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med Img Case Rep*. 2022;2(4):1200. www.jcmimagescasereports.org
 21. Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis. In: Post T, ed. *UpToDate*. UpToDate Inc; 2023. Accessed February 1, 2023. http://www.uptodate.com
 22. Bunn HF, Bauer KA. Thrombotic Disorders. In: Aster J, Bunn H, eds. *Pathophysiology of Blood Disorders*. 2nd ed. McGraw Hill; 2016.
 23. Caron A, Depas N, Chazard E, et al. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks after Surgery among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg*. 2019;154(12):1126-1132. doi:10.1001/jamasurg.2019.3742
 24. 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;7:S134-S139. doi:10.21037/cdt.2017.11.03
 25. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4). doi:10.3390/ijms24043169
 26. Chacón-Prado LL. *Perfil Epidemiológico y Evolución Clínica de Los Pacientes Diagnosticados Con Tromboembolia Pulmonar Aguda En El Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia Entre Los Meses de Marzo a Junio de 2015*. Universidad de Costa Rica; 2015.
 27. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton L, Knollmann B, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. McGraw Hill; 2023.
 28. Davoren J Ben, Hsu G. Blood Disorders. In: Hammer GD, McPhee SJ, eds. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 8th ed. McGraw Hill; 2019.
 29. Levi M. Control of Coagulation Reactions. In: Kaushansky K, Prchal J, Burns L, Lichtman M, Levi M, Linch D, eds. *Williams Hematology*. 10th ed. McGraw Hill; 2021.
 30. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: An update. *EFORT Open Rev*. 2018;3(4):136-148. doi:10.1302/2058-5241.3.170018
 31. Melinte RM, Arbănași EM, Blesneac A, et al. Inflammatory Biomarkers as Prognostic Factors of Acute Deep Vein Thrombosis Following the Total Knee Arthroplasty. *Medicina (Lithuania)*. 2022;58(10). doi:10.3390/medicina58101502
 32. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80. doi:10.1148/RADIOL.2020203557
 33. Kalra SK. Prevention of Venous Thromboembolism. In: Cohn S, ed. *Decision Making in Perioperative Medicine: Clinical Pearls*. 1st ed. McGraw Hill; 2021.
 34. Raskob GE, Hull RD, Buller HR. Venous Thrombosis. In: Kaushansky K, Prchal J, Burns L, Lichtman M, Levi M, Linch D, eds. *Williams Hematology*. 10th ed. McGraw; 2021.
 35. Wu CT, Chen B, Wang JW, Yen SH, Huang CC. Plasma D-dimer is not useful in the prediction of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in patients using rivaroxaban for thromboprophylaxis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13018-018-0883-1
 36. Lin Z, Sun H, Li D, et al. Thrombin antithrombin complex concentration as an early predictor of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1). doi:10.1186/s12891-022-05532-1
 37. Kaatz S. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. In: Cohn S, ed. *Decision Making in Perioperative Medicine: Clinical Pearls*. 1st ed. McGraw Hill; 2023.

38. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830
39. Agarwal AR, Das A, Harris A, Campbell JC, Golladay GJ, Thakkar SC. Trends of Venous Thromboembolism After Total Hip Arthroplasty in the United States: Analysis From 2011 to 2019. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2023;31(7):e376-e384. doi:10.5435/JAAOS-D-22-00708
40. Sterling RS, Haut ER. Should Aspirin Be Routinely Used for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Knee Arthroplasty? *JAMA Surg.* 2019;154(1):72-73. doi:10.1001/jamasurg.2018.3859
41. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(8):699-707. doi:10.1056/nejmoa1712746
42. Nemeth B, Nelissen R, Arya R, Cannegieter S. Preventing VTE following total hip and knee arthroplasty: Is prediction the future? *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19(1):41-45. doi:10.1111/jth.15132
43. Lieberman JR, Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: From guidelines to practice. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2017;25(12):789-798. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00760
44. Pellegrini VD, Eikelboom JW, Evarts CMC, et al. Randomised comparative effectiveness trial of Pulmonary Embolism Prevention after hiP and kneE Replacement (PEPPER): the PEPPER trial protocol. *BMJ Open.* 2022;12(3). doi:10.1136/bmjopen-2021-060000
45. Dietz MJ, Moushmouth O, Frye BM, Lindsey BA, Murphy TR, Klein AE. Randomized Trial of Postoperative Venous Thromboembolism Prophylactic Compliance: Aspirin and Mobile Compression Pumps. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2022;30(20):E1319-E1326. doi:10.5435/JAAOS-D-21-01063
46. Panamsky L, Gomes S, McAuley E, Hopman W, Marosi K, Srivastava S. Thromboprophylaxis Following Hip and Knee Surgery. *Canadian Journal of General Internal Medicine.* 2022;17(3):33-40. doi:10.22374/cjgim.v17i3.592
47. Tateiwa T, Ishida T, Masaoka T, et al. Clinical course of asymptomatic deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in Japanese patients. *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2019;27(2). doi:10.1177/2309499019848095
48. Sun G, Wu J, Wang Q, et al. Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Arthroplasty.* 2019;34(4):789-800.e6. doi:10.1016/j.arth.2018.11.029
49. Dai X, Ding W, Li H, et al. Associations of Serum Lipids and Deep Venous Thrombosis Risk After Total Knee Arthroplasty in Patients With Primary Knee Osteoarthritis. *International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2020;19(1):51-56. doi:10.1177/1534734619868123
50. Faour M, Piuze NS, Brigati DP, et al. No Difference between Low- and Regular-dose Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(2):396-402. doi:10.1097/CORR.0000000000000613
51. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, 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;141(2 SUPPL.):e278S-e325S. doi:10.1378/chest.11-2404
52. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898-3944. doi:10.1182/bloodadvances.2019000975
53. 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;12(5). doi:10.1371/journal.pone.0178214
54. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(3). doi:10.1002/14651858.CD004179.pub2
 55. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *Journal of Arthroplasty*. 2015;30(12):2299-2303. doi:10.1016/j.arth.2015.06.045
 56. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold W V., Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: Stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(3):903-912. doi:10.1007/s11999-013-3358-z
 57. Della Valle AG, Serota A, Go G, et al. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:146-153. doi:10.1097/01.blo.0000201157.29325.f0
 58. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: A multimodal thromboprophylaxis protocol. In: *International Orthopaedics*. Vol 36. ; 2012:1995-2002. doi:10.1007/s00264-012-1588-4
 59. 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. *Journal of Arthroplasty*. 2016;31(9):187-191. doi:10.1016/j.arth.2016.02.080
 60. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019;27(23):878-886. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00827
 61. Joo PY, Modrak M, Park N, et al. Comparing Venous Thromboembolism Prophylactic Agents After Hip Fracture Surgery: A National Database Study. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2022;6(12). doi:10.5435/jaaosglobal-d-22-00228
 62. Loganathan V, Hua A, Patel S, Gibbons C, Vizcaychipi MP. Efficacy and safety of rivaroxaban thromboprophylaxis after arthroplasty of the hip or knee: Retrospective cohort study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(7):507-515. doi:10.1308/rcsann.2016.0197
 63. Uchino K, Hernandez A V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397-402. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666
 64. Jenny JY, Bulaid Y, Boisrenoult P, et al. Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery program. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2020;106(8):1533-1538. doi:10.1016/j.otsr.2020.02.026
 65. Wilson DGG, Poole WEC, Chauhan SK, Rogers BA, Joint B. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1056-1061. doi:10.1302/0301-620X.98B8
 66. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. *Aspirin Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip Arthroplasty A Randomized Trial*.; 2013. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/927037/>
 67. 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 International*. 2022;32(5):562-567. doi:10.1177/1120700021994530
 68. Singjie LC, Halomoan R, Saleh I, Sumargonon E, Kholinne E. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical

- trials. *EFORT Open Rev.* 2022;7(12):792-799. doi:10.1530/EOR-22-0053
69. Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022;328(8):719-727. doi:10.1001/jama.2022.13416
70. Otoole R V., Stein DM, Frey KP, et al. PREVENTion of CLots in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT): A randomised pragmatic trial protocol comparing aspirin versus low-molecular-weight heparin for blood clot prevention in orthopaedic trauma patients. *BMJ Open.* 2021;11(3). doi:10.1136/bmjopen-2020-041845
71. Houghton DE, Wyles CC. CRISTAL Clear Results: Enoxaparin or Aspirin for Venous Thromboembolism Prevention After Hip and Knee Arthroplasties. *The Hematologist.* 2022;19(6). doi:10.1182/hem.V19.6.202264
72. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications after THA and TKA. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* Vol 476. Lippincott Williams and Wilkins; 2018:381-387. doi:10.1007/s11999.0000000000000041
73. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, et al. 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;90(4):298-305. doi:10.1080/17453674.2019.1611215
74. Vinther D, Mailhac A, Andersen IT, et al. Association between duration of anticoagulant thrombo-prophylaxis and revision rate in primary total hip arthroplasty: a Danish and Norwegian nationwide cohort study. *Acta Orthop.* 2022;93:930-937. doi:10.2340/17453674.2022.6243
75. Fromm E. *El Arte de Amar.* Editorial Paidos; 1959.