

R. 31.409

11/261

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al  
folio 127 número 178 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 11 FEB. 2000

El Jefe del Negociado.

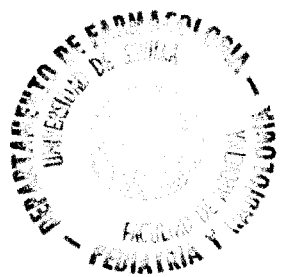
UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología



# ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE CADERA

Prof. José Antonio Abadín Delpado.

Prof. José Antonio Durán Quintana



Tesis doctoral presentada por:  
MARÍA LUISA MOLERO GARCÍA  
Sevilla, 2.000

Fdo: M<sup>ca</sup> Luisa Molero G<sup>ra</sup>

A mi madre.

Y a mis dos hijos, Alberto y Pablo.

Agradezco a mis Directores, Dres. J.A. Durán y J.A. Abadín su inestimable ayuda y la infinita paciencia y cordialidad que siempre han mantenido durante la elaboración de esta tesis.

Asimismo, mi agradecimiento a mi hermano Manuel Molero por su intensa colaboración en las labores de informática, a sus dos compañeros Jesús y Pepe y al personal administrativo de Archivo del Hospital

## ABREVIATURAS

AAS:	Acido acetil salicílico
AVC:	Accidente vascular cerebral
CU:	Colitis ulcerosa
CTD:	Coste tratamiento-día
DDD:	Dosis diaria definida
DHE:	Dihidroergotamina
DHD:	Dosis habitante-día
DM:	Diabetes Mellitus
Ds:	Desviación standard
DURG:	Drug utilization research group
ECC:	Ensayos clínicos controlados
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EUM:	Estudios de utilización de medicamentos
ETEV:	Enfermedad tromboembólica venosa
FA:	Fibrilación auricular
HTA:	Hipertensión arterial
HBPM:	Heparinas de bajo peso molecular
HNF:	Heparinas no fraccionadas
HPN:	Hemoglobina paroxística nocturna
HUVM:	Hospital Universitario Virgen Macarena
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IC:	Intervalo de confianza
ICC:	Insuficiencia cardíaca congestiva
IMC:	Índice de masa corporal

IV:	Intravenosa
INR:	International normalized ratio
NCM:	Nordic Council on Medicines
OMS:	Organización Mundial de la Salud
Rtpa:	Activador tisular del plasminógeno
SC:	Subcutánea
SK:	Estreptoquinasa
UK:	Uroquinasa
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TP:	Tiempo de protombina ó de Quick
TTpa:	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP:	Trombosis venosa profunda
RAM:	Reacciones adversas medicamentosas
VI:	Valor intrínseco

## ÍNDICE

<b>I) INTRODUCCION</b> .....	<b>PAG. 15</b>
1) Evaluación de los medicamentos . . . . .	16
1.1. Antecedentes	16
1.2. Beneficios	17
1.3. Efectos indeseables	17
1.4. Costes	18
1.5. Farmacoepidemiología	19
1.5.1. Farmacovigilancia	19
1.5.2. Estudios de utilización de medicamentos	21
2) Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)	23
2.1. Concepto	23
2.2. Antecedentes	23
2.3. Tipos	25
2.3.1. Estudios externos	25
2.3.2. Estudios internos	25
2.4. Objetivos	25
2.5. Métodos de estudio	27
2.5.1. Cuantitativos	28
a) Gasto farmacéutico	28
b) Volumen de la prescripción	28
c) DDD	29



d) DHD	31
e) CTD	32
2.5.2. Cualitativos	32
a) Clasificación de medicamentos	32
b) Indicadores de calidad	33
2.6. Clasificación	38
2.6.1. Estudios sobre la oferta	38
a) Cantidad y calidad de la oferta	39
b) Cantidad y calidad de la información	40
2.6.2. Estudios sobre el consumo	43
2.6.3. Estudios sobre la prescripción	45
a) Estudios de prescripción- indicación	45
b) Estudios de indicación- prescripción	45
c) Estudio de los factores que influyen en la prescripción	46
2.6.4. Estudios sobre el cumplimiento de la prescripción	48
a) Métodos de estudio	49
b) Factores condicionantes	50
2.6.5. Estudios de Intervención	53
3) Enfermedad tromboembólica venosa . . . . .	58
3.1. Introducción	58
3.2. Mecanismo de la hemostasia	60
3.2.1. Hemostasia primaria	61

3.2.2. Hemostasia secundaria	61
3.2.3. Inhibidores de la coagulación	63
3.2.4. Fibrinolisis	64
3.3. Concepto de ETEV	64
3.4. Localización territorial de la ETEV	65
3.5. Formas clínicas	66
3.5.1. Trombosis venosa superficial	66
3.5.2. Trombosis venosa profunda (TVP)	66
3.5.3. Tromboembolismo pulmonar (TEP)	67
3.5.4. Síndrome postrombótico	67
3.6. Factores de riesgo tromboembólico	68
3.7. Diagnóstico	71
3.7.1. de TVP	71
3.7.2. de TEP	72
3.8. Terapéutica antitrombótica en ETEV	73
3.8.1. Anticoagulantes	73
3.8.2. Antiagregantes plaquetarios	78
3.8.3. Fibrinolíticos	79
3.9. Tratamiento de la ETEV	80
3.9.1. de la TVP	80
3.9.2. del TEP	81
3.10. Profilaxis de la ETEV	82
3.10.1. en pacientes quirúrgicos	82
3.10.2. en pacientes no quirúrgicos	85
3.10.3. profilaxis secundaria	86
4) Fracturas de cadera . . . . .	87
4.1. Generalidades	87

	11
4.2. Clasificaciones de las fracturas de cadera	87
4.2.1. De Garden	87
4.2.2. De Pawels	88
4.2.3. Anatómica	88
4.3. Tratamiento	89
4.3.1. De fracturas intracapsulares	89
4.3.2. De fracturas extracapsulares	90
4.4. Complicaciones	90
4.4.1. Generales	90
4.4.2. Traumatológicas	90
5) Enfermedad tromboembólica en pacientes con cirugía de cadera. . . . .	91
5.1. Incidencia	92
5.2. Profilaxis	93
5.2.1. Tipo de profilaxis	93
5.2.2. Tiempo de profilaxis	96
6) EUM sobre la profilaxis de la ETEV . . . . .	98
<b>II) PLANTEAMIENTO . . . . .</b>	<b>101</b>
<b>III) POBLACION Y MÉTODOS . . . . .</b>	<b>105</b>
1) Población y ámbito del estudio	106
2) Tipo de estudio y selección de los pacientes	106

	12
3) Cálculo del tamaño de la muestra	110
4) Datos poblacionales	111
4.1. Sexo	111
4.2. Edad	111
4.3. Factores de riesgo tromboembólico	111
4.4. Pruebas analíticas	112
4.5. Diagnóstico de la cirugía de cadera	112
4.6. Motivo de la intervención quirúrgica	112
4.7. Tipo de intervención quirúrgica	112
4.8. Complicaciones postquirúrgicas	113
4.9. Reingresos	113
5) Variables del estudio . . . . .	113
5.1. Realización ó no de la profilaxis	113
5.2. Tipo de profilaxis	114
5.2.1. Edad de la población	114
5.2.2. Fármacos usados en la profilaxis	115
5.2.3. Dosis de los fármacos	115
5.2.4. Duración de la profilaxis	115
5.3. Calidad de la profilaxis utilizada	116
5.3.1. Correcta	117
5.3.2. incorrecta	117
5.3.3. Dudosa	117
6) Hoja de recogida de datos . . . . .	117

	13
7) Análisis estadístico . . . . .	121
8) Búsqueda bibliográfica . . . . .	122
<b>IV) RESULTADOS.....</b>	<b>124</b>
1) Características demográficas . . . . .	125
1.1. Sexo	125
1.2. Edad	125
1.3. Factores de riesgo asociados	126
1.4. Otras características	127
1.4.1. Pruebas de laboratorio	127
1.4.2. Causa etiológica de la cirugía de cadera	127
1.4.3. Diagnóstico	128
1.4.4. Tratamiento quirúrgico	128
1.4.5. Complicaciones	128
1.4.6. Reingresos	129
1.4.7. Exitus	129
2) Distribución de la profilaxis . . . . .	130
3) Valoración de la profilaxis antitrombótica . .	131
3.1. Tipo de profilaxis	131
3.1.1. edad	132
3.1.2. fármaco	132
3.1.3. dosis	132
3.1.4. tiempo de la profilaxis	133

4) Calidad de la profilaxis tromboembólica . . .	133
3.2.1. Correcta	134
3.2.2. Incorrecta	134
3.2.3. Dudosa	135
<b>ANEXO: TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>137</b>
<b>V) DISCUSIÓN.....</b>	<b>166</b>
<b>VI) CONCLUSIONES .....</b>	<b>180</b>
<b>VII) RESUMEN .....</b>	<b>183</b>
<b>VIII) BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>188</b>

## D) INTRODUCCIÓN

## 1) Evaluación de los Medicamentos

### 1.1. Antecedentes

En los 20-30 años posteriores a la Segunda Guerra Mundial tuvo lugar la irrupción en la práctica clínica de gran cantidad de fármacos que, junto con la creciente demanda de servicios sanitarios, significó un marcado incremento en el consumo de medicamentos. Se creó una gran expectativa en torno a los medicamentos, que quedaría posteriormente limitada ante sucesos alarmantes que señalaban el peligro del uso indiscriminado -no controlado- de los mismos (recuérdese el desastre de la talidomida, del dietilbestrol, de los estimulantes beta en aerosoles, etc.).

Ante la preocupación por las consecuencias del uso -o mal uso- de los fármacos, y junto al continuo envejecimiento de la población en países desarrollados -lo que sugiere una mayor prevalencia de enfermedades y, por ende, un consumo mayor de medicamentos-, surge la Farmacoepidemiología o Epidemiología del medicamento, que enfoca el estudio de los fármacos



desde una perspectiva y un método epidemiológico.

### 1.2. Beneficios

No cabe duda que la introducción de nuevos medicamentos supuso la apertura de posibilidades terapéuticas antes impensables, significando una disminución de mortalidad y un aumento en calidad de vida de los pacientes. Como ejemplo, la introducción de la penicilina, la estreptomicina, las sulfamidas, el cloranfenicol, la isoniacida, etc. hizo que ante enfermedades prácticamente mortales hasta entonces (p.e. tuberculosis) pasara a pensarse que podían desaparecer de nuestro medio. A partir de entonces el número de medicamentos aumentó de forma espectacular, de modo que las fórmulas magistrales antes dispensadas en farmacia de forma habitual han quedado casi como anécdota, ocupando un lugar predominante la venta de medicamentos y especialidades farmacéuticas.

### 1.3. Efectos indeseables

Los éxitos de la terapéutica farmacológica hizo creer que los fármacos eran capaces de curarlo todo sin que su utilización supusiera peligro, aunque ya en los años 40 se conocía la posibilidad de que pudieran producir reacciones adversas. Episodios como el desastre de la talidomida anteriormente citado,

demonstraron hasta qué punto los riesgos son ciertos y en ocasiones graves.

Por ello se considera necesario establecer un balance objetivo de los beneficios que se espera obtener y los riesgos que se corren. Hoy día, aún reconociendo las bondades de la terapia medicamentosa, las expectativas sobre ella han decaído e incluso en muchos casos se considera negativo su uso. Así, se tiende hoy a una política restrictiva en el uso de antibióticos, pues debido al abuso de los mismos en épocas anteriores los microorganismos han creado resistencias, y enfermedades como la tuberculosis -que se pensaban podían ser erradicadas-, están pasando a ser un importante problema de salud a escala mundial.

#### 1.4. Costes

En los últimos años, el coste en farmacia con cargo a la Seguridad Social ha crecido de forma espectacular. Al ser limitados los recursos y al considerarse el alto consumo de medicamentos un indicador de una mala situación sanitaria, las administraciones de todos los países están adoptando medidas reguladoras para limitar su consumo.

#### 1.5. Farmacoepidemiología

La Farmacoepidemiología es la aplicación de conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos beneficiosos y adversos de los fármacos y el uso de éstos en poblaciones humanas<sup>1</sup>. Su principal actividad es vigilar los medicamentos una vez están en el mercado, conocer lo que ocurre con ellos cuando son utilizados en grandes poblaciones. Para ello, la Farmacoepidemiología utiliza sus dos instrumentos principales: la farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos.

1.5.1. La Farmacovigilancia se centra en la identificación y valoración del efecto del uso agudo o crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población, ó en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos<sup>2</sup>. Es una vigilancia epidemiológica de los fármacos, una vez comercializados y usados en la práctica clínica habitual. Realiza estudios para valorar y cuantificar la seguridad de los fármacos una vez comercializados, a partir de ensayos clínicos multicéntricos u otras técnicas y métodos, sobre tratamientos o prevención de ciertas patologías. El punto de observación lo constituyen los efectos detectables del medicamento y, según los objetivos específicos, se intentan relacionar con el tipo e intensidad de la exposición. Sus objetivos son:

a) Identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) desconocidas, o las conocidas no identificadas (una RAM es una respuesta lesiva, no deseada y que se presenta a las dosis habitualmente utilizadas en el hombre)<sup>3</sup>.

b) Cuantificar sus riesgos y valorar la relación beneficio/riesgo

c) Tomar medidas reguladoras

d) Informar a los profesionales sanitarios, instituciones sanitarias, y al público<sup>4</sup>.

Realmente es difícil detectar, verificar y cuantificar de forma rápida reacciones adversas desconocidas que pueden aparecer en fármacos de reciente comercialización, tras tratamientos prolongados, tras largo tiempo de latencia, en las de baja frecuencia, en los grupos de pacientes no representados en ensayos clínicos en fase III, e incluso en indicaciones no probadas en ensayos clínicos de fase III. Por ello, para lograr sus objetivos, la Farmacovigilancia utiliza diversas estrategias tales como la notificación de casos aislados o series de casos, el sistema de notificación espontánea, el seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados y los estudios casos-control y de cohortes.

Ninguna estrategia es ideal, aunque se han propuesto otras nuevas para detectar más precozmente

las reacciones adversas. La Drug Surveillance Reseach Unit de la Universidad de Southampton, ha desarrollado la técnica PEMS: seguimiento de acontecimientos ligados a la prescripción, cuyo objetivo es detectar las RAM de nuevos fármacos sin que el prescriptor tenga que sospechar previamente una relación de causalidad: identifica cohortes de pacientes tratados con ese fármaco y los prescriptores notifican todos los acontecimientos clínicos, sin saber si hay o no relación con la prescripción<sup>5</sup>.

1.5.2. Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) comparan la relación beneficio/riesgo y beneficio/coste para definir el lugar en terapéutica de cada medicamento en las distintas indicaciones. Evalúa la utilización de los medicamentos midiendo su pertinencia, cuantía, variabilidad y costes, extrapolando a partir de los datos obtenidos, las consecuencias médicas, sociales y económicas.

Puesto que existe una preocupación cada vez mayor sobre el importante gasto que supone el uso de medicamentos, y puesto que ello no presupone un indicador de buena salud, es por lo que la Farmacoepidemiología aborda también estudios tanto sobre los costes económicos del consumo de medicamentos, como sobre los ocasionados por las reacciones adversas.

En relación a la gran importancia que para la OMS tiene la evaluación del medicamento, son de destacar las sugerencias que hace, referentes a las investigaciones específicas y prioritarias a realizar en cada comunidad o sociedad<sup>6</sup>:

- a) considerar las prioridades sanitarias y las necesidades de la población
- b) diagnosticar los problemas sanitarios
- c) evaluar los recursos disponibles
- d) adecuar la selección de los medicamentos
- e) educar a los prescriptores y consumidores
- f) hacer un uso óptimo de los recursos financieros

## 2) Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)

### 2.1. Concepto

Los EUM según la OMS, son los estudios que se centran en la comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes<sup>6</sup>.

Mediante los EUM se conoce la interacción de los medicamentos con la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, tratadas y modificadas en su curso natural.

### 2.2. Antecedentes

Los EUM son relativamente recientes. Los primeros antecedentes se sitúan en los años 60, en relación con las malformaciones infantiles tras la ingesta de la talidomida, dándoseles un gran impulso en el año 1969<sup>2,7</sup> tras la integración en la OMS del "Drug Utilization Reseach Group" (DURG). Está formado por un grupo de expertos de distintos países, para establecer métodos comunes de recogida de datos, al objeto de conseguir el

máximo rigor en los estudios sobre medicamentos y permitir análisis comparativos nacionales e internacionales.

En 1.974 se crea el Nordic Council on Medicines (NCM) al objeto de unificar criterios legislativos y administrativos relativos a medicamentos, en los países nórdicos.

En 1.979 se crea el EURO-WHO "Studies in Drug Utilization", al objeto de establecer conceptos, metodologías, fuentes de información, perspectivas de futuro, etc. sobre los medicamentos.

En 1.986 la Nordic Statistics on Medicines, editado por la NCM, recoge los índices de todos los medicamentos utilizados en los países nórdicos, según las dosis diaria definida (DDD) establecidas en ese momento.

Actualmente, se ha creado en EEUU y Europa una Base de Datos específica para la investigación epidemiológica<sup>8,9</sup>.

En España, se constituye en 1.992 el grupo Durg España.

### 2.3. Tipos



Se distinguen dos tipos<sup>10</sup>:

2.3.1. Estudios externos: los realizan la Administración Sanitaria o profesionales sanitarios sin relación directa con la prescripción. Son los más numerosos por ser más sencillos de realizar, al ser fácil el acceso a las bases de datos (de la propia Administración) y por tener más interés para la misma Administración, ya que suelen basarse en la relación beneficio/coste.

2.3.2. Estudios internos: son los realizados por los propios prescriptores. Actualmente son cada vez más frecuentes en nuestro país, aunque hay que matizar que hasta ahora han sido generalmente estudios descriptivos, no analíticos.

#### 2.4. Objetivos

Los objetivos de estos estudios son la identificación y el análisis de los problemas generados por la utilización-no utilización de los fármacos. A través de ellos<sup>11,12</sup> se pueden obtener los datos necesarios para valorar realmente la relación beneficio/riesgo en la terapéutica práctica. Además, se pueden conocer las causas y las consecuencias del mal uso de los medicamentos, obteniéndose una base sólida

para adoptar medidas correctoras o valorar las ya emprendidas.

El principal objetivo de los EUM es conocer la concordancia entre las conclusiones de los Ensayos Clínicos Controlados (ECC) y la práctica clínica, ya que los datos clínicos obtenidos en fases precomercialización no son suficientes para proteger a la población de las posibles reacciones adversas. Esto se debe a las características propias de cada uno:

a) ECC: en ellos se trata de valorar la eficacia del medicamento objeto de estudio. Se realiza a un grupo pequeño de pacientes seleccionados (100-1000); se excluyen los que puedan tener contraindicaciones (gestantes, niños, etc.); el problema a estudiar está bien definido; se evitan a menudo la concomitancia con otros medicamentos; el medicamento se administra en cortos período de tiempo (días, semanas), a dosis fijas y de forma continua; y por último, se le hace un riguroso seguimiento, obteniendo así una mayor información.

b) Práctica clínica: se trata de valorar la efectividad. Se realiza potencialmente a toda la población; a menudo hay enfermedades asociadas; el problema está mal definido; es muy frecuente que haya multimedicación; el medicamento se administra durante

períodos de tiempo largos (a menudo años), a dosis generalmente variables, de forma intermitente; el seguimiento suele ser menos riguroso, por lo que la información obtenida es menor.

Ya que el objetivo final de los EUM es conseguir el uso más racional de los medicamentos, se pueden establecer para ello, diversos objetivos intermedios<sup>24</sup>:

a) Conocer la oferta de medicamentos, así como la calidad y cantidad de información que se ofrece sobre ellos

b) Conocer la calidad terapéutica de los medicamentos más utilizados, comparándolos con patrones de referencia considerados óptimos.

c) Determinar la eficiencia terapéutica medicamentosa, es decir, los resultados obtenidos por los medicamentos en relación con los recursos económicos empleados

d) Conocer y evaluar las tendencias de consumo comparándolas en el tiempo y en distintas áreas geográficas

e) Aportar los datos necesarios para realizar una óptima selección de medicamentos

f) Por último, efectuar intervenciones sobre los problemas identificados.

## 2.5. Métodos de estudio

### 2.5.1. Cuantitativos

También llamados de "consumo", son los que emplean técnicas cuantitativas al analizar parámetros que dan una idea del uso de fármaco, permitiendo conocer la "cantidad" de fármacos o grupo de fármacos consumidos.

Varios parámetros se han venido utilizando para esta cuantificación del consumo:

a) Gasto farmacéutico. Fue el más usado al comienzo de los EUM. El gasto se puede utilizar de forma absoluta o relacionándolo con el gasto sanitario total, generalmente a partir de datos que suministra la industria. Se mide en pesetas líquidas (se descuenta la aportación del usuario). Es fácil su estudio en áreas geográficas determinadas, pero no es útil para hacer comparaciones reales en distintos países, ya que varían las políticas sobre precio, mercado, presentaciones para un mismo principio activo, etc<sup>o</sup>.

b) Volumen de la prescripción. Se estima a partir de las bases de datos de las oficinas de farmacia según las unidades vendidas. Aporta datos sobre volumen de fármacos dispensados, número de envases, número de recetas, etc<sup>o</sup>.

Los estudios sobre consumo utilizando estos dos parámetros son muy limitados ya que, dada la variabilidad entre países en cuanto a precios, presentación y clasificación de especialidades, no se podrían efectuar comparaciones internacionales. Por ello, la Oficina Regional Europea de la OMS creó en 1.979 la

c) Dosis Diaria Definida (DDD). Es la unidad más aceptada hoy para cualquier comparación nacional o internacional. Se define como la dosis diaria media de un fármaco, para un adulto y en su principal indicación.

La DDD de cada fármaco no siempre tiene que coincidir con la dosis recomendada; es un valor medio establecido por un grupo de clínicos y expertos, a partir de la experiencia acumulada, y de las recomendaciones de los fabricantes y de la literatura científica. Se expresa siempre en cantidad de principio activo: mg, gr, etc\*. Si ello no fuese posible, se hará en unidades de dosificación: comprimidos, cápsulas, etc.

Como unidad técnica de medida cuali-cuantitativa permite, al transformar los datos de consumo en DDD, realizar comparaciones de consumo entre distintas zonas geográficas y observar la evolución en el tiempo dentro

de un mismo ámbito geográfico, independientemente de variaciones en los precios y en la composición de las unidades. Al mismo tiempo tiene gran valor al relacionar la DDD con las ventas realizadas por unidad de tiempo y en una determinada población, lo que proporciona una buena estimación de los sujetos de una comunidad que pueden estar potencialmente expuestos a un fármaco; también permite sugerir hipótesis epidemiológicas sobre la posible mayor prevalencia de una determinada enfermedad en una comunidad.

Al principio se creó una lista de DDD de todos los fármacos registrados en Noruega, ampliándose posteriormente a otros países nórdicos europeos. Actualmente, la Nordic Statics on Medicines editada por la NCM mencionada, es la fuente en que se puede consultar las DDD establecidas.

En España se dispone de dos bancos de datos creados por el CINIME (Centro de Información de Medicamentos)<sup>7,14</sup>:

\* ESPES (Especialidades Farmacéuticas Españolas): dispone de los datos más relevantes de los medicamentos que están comercializados.

\* ECOM (Especialidades Consumidas en la Seguridad Social), que contiene los datos de consumo de los mismos.

Si la DDD para un determinado principio activo no consta en el NCM<sup>15</sup>, se puede utilizar la dosis media que consta en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas para las principales indicaciones<sup>16</sup>.

d) DHD: A través de la DDD podemos obtener la DHD o DDD consumidas por mil habitantes<sup>7</sup>. Mide la dosis habitantes/día. Se obtiene multiplicando el número de unidades vendidas (UV), por el número de comprimidos, inyectables, etc, contenidos en cada unidd (FF/E) por los mgs. de sustancia activa de cada unidad (C/FF) por mil habitantes; y dividiendo por la DDD del principio activo considerado, por el número de habitantes del país o zona geográfica estudiada, por 365 días:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF/E} \times \text{C/FF} \times 1.000 \text{ habitantes}}{\text{DDD} \times \text{n}^\circ \text{ habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

Este parámetro permite, al poder sumar cantidades de un mismo producto -aunque contenido en distintas especialidades y asociados a distintos principios activos- una aproximación a la prevalencia del consumo; es decir, cuántos habitantes de cada mil reciben ese fármaco, pudiéndose realizar comparaciones en el consumo de un determinado fármaco entre distintos lugares geográficos<sup>2</sup>.

e) CTD (Coste Tratamiento Dia). Es el coste a precio de venta al público de la dosis diaria definida (DDD) de un principio activo. Sirve para comparar distintas especialidades de igual composición o diferentes especialidades con distinta composición, pero que utilizan para la misma indicación. Tiene interés en estudios sobre el binomio beneficio/coste y permite definir la eficiencia de medicamentos con igual eficacia<sup>7</sup>.

#### 2.5.2. Cualitativos

a) Clasificación de los medicamentos. Es imprescindible trabajar con una información común, nacional e internacional al realizar los EUM. Puede distinguirse:

\* Clasificación Anatómica de la EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). En ella los medicamentos se dividen en 14 grupos principales (nivel 1º, anatómico), subdivididos en subgrupos, pudiendo llegar a tener un 2º y 3º nivel (terapéutico y clínico, respectivamente).

\* Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC). Más tarde, a la anterior clasificación, el Nordic Council on Medicines le añadió un 4º y un



5° nivel (subgrupos químico-terapéutico y actividad química)<sup>17</sup>. Este es el sistema recomendado por el DURG para los EUM.

Ambos sistemas poseen una limitación importante para la clasificación de fármacos con más de una indicación, y para fármacos con combinaciones a dosis fijas; se decide entonces la clasificación según la indicación principal.

Estos sistemas que asignan a los principios activos códigos con significados han sido ampliamente superados por los bancos de datos (ESPES), que permiten utilizar códigos sin sentidos para los principios activos, mientras que los medicamentos están ligados a una clasificación terapéutica. Con ellos no hay problemas en caso que un mismo principio activo se utilice en dos aplicaciones terapéuticas o más, ya que en ese caso, pertenecen a dos o más grupos terapéuticos<sup>7</sup>.

b) Indicadores de calidad. La valoración cualitativa del consumo de medicamentos tiene un limitado valor si no se acompaña de un análisis de la calidad farmacoterapéutica de los mismos. Para ello se han creado los llamados "indicadores indirectos de calidad"; entre otros se usan:

\* Número de principios activos contenidos en las especialidades farmacéuticas. Se suele considerar que cuanto mayor sea el número de principios activos en combinación, peor será la calidad de la presentación. Y esto es así por diferentes consideraciones: no se pueden individualizar los tratamientos; hay mayores riesgos de aparición de reacciones adversas; y se poseen menos datos de eficacia, ya que metodológicamente es muy difícil el ensayo clínico controlado con este tipo de producto.

\* Inclusión-no inclusión del medicamento en determinadas relaciones o recopilaciones (lista de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, guías farmacoterapéuticas de hospitales, etc).

\* Valor intrínseco o terapéutico (VI). Según este concepto, introducido por Laporte y cols. en 1983<sup>18</sup>, los fármacos se clasifican según su VI potencial en: de valor elevado, relativo, dudoso/nulo e inaceptable. La evaluación se basa en el análisis de los datos disponibles sobre eficacia y seguridad de los fármacos contenido en cada especialidad farmacéutica, teniendo también en cuenta consideraciones farmacocinéticas y posibles interacciones. Se establecen distintas

categorías por consenso de un grupo de expertos, según experiencia, descripción en literatura y aceptación por la comunidad científica internacional. Cabe distinguir:

-Fármacos con VI elevado; el efecto terapéutico del fármaco a considerar es rápido y obvio, tanto si no hay experiencias acumuladas de ensayos clínicos (p.e. insulina) como si su eficacia está demostrada por ensayos clínicos (ej. antibióticos). Este valor es independiente del binomio beneficio/riesgo, es decir, no está determinado por la relación entre su dosis terapéutica y su dosis tóxica, o por la incidencia y gravedad potencial de sus efectos indeseables. Sólo se basa en su eficacia clínica.

-Fármacos con VI relativo; en este grupo se incluyen aquellas presentaciones con un principio activo de valor terapéutico elevado, en combinación con uno o varios fármacos que no añaden nada en cuanto a eficacia, aunque tampoco riesgos; podrían considerarse poco racionales (ej. antibióticos asociados a mucolíticos).

-Fármacos con VI dudoso/nulo; incluye los principios activos sobre los que hay dudas y discusión en la literatura: no se tienen datos o

son dudosos, sobre los posibles riesgos asociados a su uso, o bien no hay ensayos clínicos controlados que demuestren eficacia (ej. hepatoprotectores, vasodilatadores cerebrales).

-Fármacos con VI inaceptables: incluye los fármacos que por su composición, en cualquier circunstancia son susceptibles de producir más reacciones adversas que beneficios. Su relación beneficio/riesgo es claramente desfavorable (ej.: ciproheptadina más isocianida más corticoides)<sup>12</sup>.

Combinando las medidas de DDD y VI se puede valorar la calidad de la prescripción, realizar estudios comparativos entre distintas zonas geográficas y conocer cómo evoluciona la calidad del consumo con el tiempo.

Hay evidencias de que, tras la realización de EUM se tiende al aumento de la prescripción de medicamentos con elevado VI, disminuyendo asimismo el uso de los que tienen un VI relativo. Pero esto no es necesariamente una buena medida de calidad del consumo -y ésta quizás sea la limitación más relevante del parámetro de calidad "valor intrínseco"- si se considera que un medicamento de gran consumo y con alto VI puede estar prescrito erróneamente en relación a dosis, tiempo e intervalos, o bien puede estar siendo usado

incorrectamente por el usuario.

\* Potencial de uso<sup>18</sup>. Valora la adecuación del fármaco, es decir, su eficacia terapéutica en relación al uso que se haga de ellos para determinada indicación. Así, el cloranfenicol es un fármaco con elevado VI para determinadas enfermedades infecciosas, pero su potencial de uso es muy limitado ya que en muchas enfermedades es preferible el empleo de otros antibióticos. Cabe diferenciar:

-Potencial de uso elevado: son los que poseen los productos con actividad terapéutica reconocida, en indicaciones frecuentes (ej.: AAS).

-Potencial de uso relativamente elevado: productos con actividad terapéutica reconocida, pero para los que existe una alternativa preferible por ser de uso hospitalario o por estar indicados en situaciones de estrecha monitorización (ej.: cefalosporina de 3ª generación, aminoglucósidos, anticoagulantes orales).

-Potencial de uso limitado: principios activos que sólo deben utilizarse en circunstancias especiales por sus muchos efectos indeseables (ej.: cloranfenicol).

-Potencial de uso nulo: son los considerados de VI nulo o inaceptables (p.e.: determinados antineoplásicos).

\* Índice beneficio terapéutico probado/dudoso. Se ha propuesto como indicador de la calidad del consumo farmacéutico, al relacionar el consumo en unidades vendidas de subgrupos catalogados como de eficacia probada con el generado por el consumo de medicamentos de eficacia no bien demostrada.

## 2.6. Clasificación

Según el elemento principal que pretende describir, los EUM se clasifican:

2.6.1. Estudios sobre la oferta. Mediante ellos se conoce y valora cómo es la oferta medicamentosa, tanto cuantitativa como cualitativamente, además de cómo es ofrecida la información sobre los medicamentos a los prescriptores y a los pacientes (incluyendo los mecanismos o métodos por los que los prescriptores y pacientes conocen y valoran la oferta medicamentosa).

a) Cantidad y calidad de la oferta. Aunque la oferta de medicamentos es dinámica y distinta según los países, en general es muy voluminosa. Existen 13.000-

15.000 principios activos en el mundo y cada año se introducen unos 5.000 nuevos medicamentos. Este gran volumen de la oferta induce confusión en la cadena terapéutica. Por ello, en algunos países se ha adoptado una política de registros de carácter más o menos restrictivo.

En España, hasta hace relativamente poco tiempo existía cierta permisividad: en 1.978 había unas 20.000 presentaciones de medicamentos diferentes, reduciéndose al comienzo de los 90 hasta 9.000 especialidades farmacéuticas; ello fue motivado por suspenderse con carácter transitorio, la admisión de nuevas solicitudes de Registro de Especialidades farmacéuticas sin trascendencia excepcional para la salud.

Cada año se introducen aproximadamente 125 nuevas especialidades. Entre ellas podemos encontrar múltiples medicamentos cuya eficacia no está plenamente demostrada, así como distintas especialidades que contienen un mismo principio activo. Esto confunde tanto al prescriptor como al paciente".

Actualmente hay una tendencia a mejorar la oferta existente. Por un lado, retirando del mercado los medicamentos obsoletos o con una mala relación beneficio/riesgo. Esta retirada, ya iniciada en 1.984, se realiza a través de los PROSEREMES, programas

periódicos en los que se estudian determinados grupos terapéuticos, retirándose las especialidades farmacéuticas con riesgo inaceptable. Gracias a ellos ha disminuido el número de principios activos y de presentaciones ofertadas. Por otro lado, se han introducido cambios legislativos más exigentes en cuanto al registro de nuevos medicamentos, existiendo además la tendencia a homologar los criterios metodológicos a los de la C.E.E.

b) Calidad y cantidad de la información. Cabe distinguir la proporcionada a:

\* Los médicos. En general, la información y formación farmacológica del médico pregrado resulta escasa, ya que en los planes de estudio consta sólo en tercer curso, la asignatura de Farmacología General. Al iniciarse en su ejercicio profesional encuentra grandes lagunas, que intenta salvar a través del Vademecum, información de laboratorios farmacéuticos, cursos, etc. Sin embargo, la mayor parte de la información sobre medicamentos procede en los países industrializados de los propios fabricantes, a los que se les supone un interés más comercial que sanitario. Por ello se ha hecho imprescindible el diseño de estrategias informativas no sesgadas, que permitan mejorar la



calidad del uso del medicamento. Entre éstas, están:

-Guías farmacológicas. Diseñadas tanto para la Atención Primaria como para el nivel hospitalario. Es una fuente de información en la que se aplican criterios de selección de principios activos y estrategias terapéuticas. Incluye un número limitado de medicamentos, y persigue la modificación de los hábitos de prescripción mediante la selección de estrategias terapéuticas. Es responsable de su elaboración un comité independiente y multidisciplinario de especialistas médicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y médicos generales. Es revisada periódicamente, buscando su actualización permanente.

-Boletines. En los últimos años se ha comenzado a editar en las distintas comunidades autónomas una serie de boletines de información terapéutica dirigidos a médicos y farmacéuticos, que facilitan una información científica e independiente. En la andaluza el "Boletín Terapéutico Andaluz", editado por la Escuela Andaluza de Salud Pública, informa sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya

comercializados; está dirigido sobre todo a la Atención Primaria.

-Asesoramiento por Centros de Consultas Terapéuticas, actividades de formación continuada a los prescriptores.

-En la mayoría de los Centros de Farmacovigilancia se editan periódicamente boletines monográficos sobre temas de su competencia. Algunos hospitales cuenta, además, con boletines terapéuticos propios, publicados por los Servicios de Farmacología Clínica o Farmacia.

\* Los pacientes. Existe una preocupación creciente de los pacientes por estar informados sobre las ventajas, reacciones adversas, etc de los medicamentos, propiciada por el mayor nivel cultural de la sociedad y por las compañías informativas de la Administración. La política sanitaria actual es la de aumentar la cantidad y calidad de la información sobre los fármacos dirigidos a los usuarios, ya sea por métodos directos a través de charlas, discusión en grupo, diálogo entre médico-paciente, etc o bien por métodos indirectos a través de medios de comunicación de masas (prensa, radio, televisión) u otros (carteles, cartas, folletos, etc).

En la relación médico-paciente es de gran importancia facilitar una información sencilla y clara sobre dosis, frecuencia de las tomas, duración del tratamiento, posibles reacciones adversas, etc; también se debe proporcionar una idea clara sobre lo que se debe esperar de un determinado fármaco, al objeto de no crear unas excesivas expectativas que no siempre resultan cubiertas, o por el contrario hacer especial hincapié de la importancia del buen cumplimiento terapéutico para cubrir la expectativa justificadamente creada.

#### 2.6.2. Estudios sobre el consumo.

Describen qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades. En el apartado sobre la oferta medicamentosa se expuso que en los últimos años se han reducido las especialidades farmacéuticas, aunque en nuestro país aún es elevada en relación con otros países europeos. Según la OMS<sup>19</sup> son 250 los medicamentos esenciales. Se podría considerar razonable tener tres o cuatro veces más, o sea, 1.000 medicamentos; permitiendo al menos 4 marcas por genéricos, se podría decir que serían suficientes unas 4.000 presentaciones farmacéuticas.

En los países europeos, el número de

especialidades está próximo a estas cifras: en España, desde el año 1977 a 1987 el número de presentaciones se redujo en 8.000 y aún hoy estamos lejos de las cifras consideradas recomendables. Según estudios de este mismo período, no todos los medicamentos ofertados se consumen; se puede deducir que en realidad el consumo se comporta de forma más lógica que la oferta<sup>7</sup>.

Se podría pensar que se consumirían más aquellos subgrupos terapéuticos que se corresponden con una mayor prevalencia de enfermedades y que los que tienen poca significación terapéutica estarían en últimas posiciones. Sin embargo, durante el período 1977 a 1987 se pudo establecer que entre los subgrupos más vendidos estaban los vasodilatadores cerebrales y periféricos, y los expectorantes con balsámicos, ambos sin utilidad demostrada (en algunos países se consideran como medicamentos "de mostrador" o publicitarios). Durante el año 1996 los subgrupos terapéuticos más recetados en el Sistema Nacional de Salud fueron los analgésicos antipiréticos no narcóticos (paracetamol, la especialidad más recetada), el subgrupo de mayor gasto correspondió a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y como especialidad farmacéutica de mayor gasto, el omeprazol. Se podría concluir que el consumo no está guiado por la necesidad, sino por intereses y carencias formativas y sanitarias.

### 2.6.3. Estudios sobre la prescripción

Mediante ellos, que describen las características de la utilización práctica de los medicamentos, se conoce y valora la adecuación de la indicación, dosis, duración del tratamiento, etc. en relación con los factores que condicionan los hábitos de prescripción. Dentro de ellos cabe distinguir:

a) Estudios de prescripción-indicación; describen y analizan la adecuación de la indicación de un fármaco, o un grupo de ellos, en un conjunto de enfermos que reciben ese fármaco. Suelen utilizarse para fármacos de VI dudoso, nulo o inaceptable; sus objetivos se dirigen a valorar costes y eficacia en relación con otros fármacos con más experiencia de uso, que se consideran eficaces para la misma indicación. Se realizan a partir de datos de consumo.

b) Estudios de indicación-prescripción; describen y analizan los fármacos utilizados en un grupo de pacientes para una determinada indicación. Indicados para fármacos con alto VI y tienen como objetivos el conocer su uso inadecuado, la supra/infrautilización, etc. Se realizan a partir de historias clínicas o encuestas a pacientes.

c) Estudios de factores que influyen en la prescripción:

\* Dependientes del prescriptor. Se considera que la elección del medicamento es una mezcla de racionalidad y hábitos dependiendo, entre otros factores, de la familiaridad con el problema a tratar. El prescriptor se encuentra afectado por múltiples condicionantes; el conocimiento y mejora de estos factores contribuirán a hacer más adecuada la prescripción y, por tanto, un uso más racional del medicamento. En general, estos factores ponen de manifiesto falta de educación farmacológica, falta de motivación en algunos casos, así como la escasa información que le llega y la interpretación que hace de ella; todo esto hace posible la adquisición de hábitos incorrectos de prescripción. Así, se pueden detectar los siguientes errores en la práctica clínica habitual:

-Prescripción irracional, en la que se puede incluir: el uso de un fármaco habiendo otro con iguales características y más barato; la prescripción de fármacos con una relación beneficio/riesgo negativa; la prescripción incorrecta, inadecuada para una indicación

-Sobreprescripción<sup>20</sup>: aumento de la prescripción; aumento de pautas consideradas óptimas (duración, dosis, intervalos, etc); prescripción múltiple, es decir, uso innecesario de más de un fármaco que, sin aportar mayores beneficios terapéuticos, supone un riesgo aumentado de efectos adversos.

-Infraprescripción<sup>21</sup>: menor prescripción; disminución de pautas consideradas óptimas (duración, dosis, intervalos, etc).

\* Dependientes de la Administración. Ya por motivos económicos, ya para mejorar la calidad asistencial, la Administración interviene e influye en el prescriptor, restringiendo su independencia al regular el registro de nuevos medicamentos, el número de recetas, los costes de las mismas, etc.

\* Dependientes del sistema sanitario público. En éste, por su masificación, es frecuente el uso de medicamentos como sustitutivos de una atención individualizada. En Atención Primaria la decisión de tratar precede muchas veces al diagnóstico y está fuertemente influenciada por factores del entorno. En muchos casos se utiliza la prescripción medicamentosa para intentar resolver

problemas sociales, económicos, etc. Cabe incluir aquí la presión que el propio paciente ejerce sobre el médico prescriptor. Es frecuente la prescripción sin indicación que la justifique pero que satisface las expectativas del propio paciente. Así por ejemplo, tras un traumatismo leve el enfermo no se siente satisfecho con la sola indicación de reposo y calor local; aún con el convencimiento por parte del médico del escaso valor terapéutico de las pomadas antiinflamatorias éstas acaban siendo prescritas.

\* Dependientes de la industria farmacéutica<sup>22</sup>. En el conocimiento de los nuevos medicamentos desempeña un papel clave los visitantes médicos, que suelen ser la principal fuente de información del médico. La industria farmacéutica utiliza estrategias agresivas de mercado, que pueden influir decisivamente en los prescriptores.

#### 2.6.4. Estudios sobre el cumplimiento de la prescripción.

La necesidad de estudios se hace evidente si se considera que lo que se prescribe no es lo mismo que lo que se compra o se consume. Es difícil conocer el nivel de cumplimiento de la medicación, ya que los



valores varían según el tipo de estudio y el instrumento de medida empleado.

a) Métodos de estudio. Se dividen en:

\* Métodos indirectos. Entre ellos:

-Marcadores fisiológicos; algunos fármacos permiten que determinados marcadores fisiológicos informen del grado de cumplimiento de la medicación: un caso sería el de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos, que ofrece una estimación del control diabético de los tres meses anteriores (se produce una glicosilación no enzimática e irreversible de la hemoglobina).

-Entrevista clínica estructurada<sup>23,24</sup>. Sería un buen método si no fuera porque los enfermos tienden a sobreestimar el cumplimiento

-Recuento de tabletas. También tiende a sobreestimarse el cumplimiento, bien porque el paciente supone que va a ser controlado, bien porque el fármaco pueda ser consumido por otros miembros de la familia

-Recuento estimado. Parece el método más útil en la práctica, al valorar las recetas que

utiliza el paciente.

\* Métodos directos<sup>25</sup>. Son más sensibles y específicos. Se basan en la detección del fármaco o de algún marcador añadido al mismo en algún fluido o tejido del paciente. Es útil para fármacos de vida media larga pero no son muy eficaces en los de vida corta. Son muy costosos y requieren gran colaboración por parte del paciente, por lo que la forma práctica de valorar el cumplimiento parece ser la entrevista estructurada, indicando al paciente que se realizará una prueba biológica para valorar el cumplimiento.

b) Factores condicionantes. Se ha observado<sup>13</sup> que el tipo de enfermedad tiene escasa influencia sobre el cumplimiento. Sí inciden los aspectos psicológicos (como el nivel de ansiedad del enfermo), las motivaciones para recuperar la salud, la actitud ante la enfermedad, el fármaco y el médico, las presiones sociales y familiares, etc. Como alguno de estos factores pueden estar bajo el control de los profesionales sanitarios, permiten elaborar estrategias para mejorar el cumplimiento de la prescripción.

\* Creencias sobre la salud. Es importante que el profesional sanitario conozca las creencias del

paciente en este tema: si está de acuerdo con el diagnóstico, si tiene esperanza en el tratamiento, si valora el problema como importante. Se sabe que si el médico conoce estas creencias e interviene sobre ellas, los pacientes mejoran el cumplimiento de la prescripción.

\* Preferencias del paciente. En patologías agudas el incumplimiento se debe generalmente a la incorrecta comprensión de las pautas recomendadas. Pero el incumplimiento es mayor en patologías crónicas, más aún si es un tratamiento profiláctico o si el paciente lleva mucho tiempo asintomático. Además, si la terapéutica es larga molesta o modifica su estilo de vida, el enfermo baja el cumplimiento; prefiere reducir la frecuencia de las tomas que el número de fármacos que toma en cada ocasión. Por ello la industria farmacéutica oferta medicamentos de vida larga y con varios compuestos activos que simplifican la terapéutica y mejora la observancia; el médico debe siempre valorar el aumento de incidencias de efectos adversos que tal práctica conlleva.

\* Experiencia de los pacientes con tratamientos anteriores. Dado que en muchas enfermedades existe la posibilidad de curación (o mejoría) a pesar de no seguir las recomendaciones del

médico, y puesto que los pacientes no entienden la naturaleza probabilística de los tratamientos, es posible que la experiencia tienda a reforzar negativamente determinadas situaciones de incumplimiento. El médico puede modificar esta conducta con la discusión del tratamiento, introduciendo incentivos al paciente cumplidor, etc.

\* Conocimientos del paciente. Hay poca relación entre los conocimientos de la enfermedad por parte del paciente y su tratamiento, con el cumplimiento de la prescripción. Sin embargo, es conveniente suministrarle la información necesaria, escrita y oral, de forma sencilla y con un número no excesivo de datos. Se les debe informar de los riesgos terapéuticos, pero también de los beneficios que puede lograr.

\* Soporte familiar y social. La familia contribuye en gran manera al cumplimiento terapéutico al recordar o administrar al enfermo la dosis recomendada, e influenciando positivamente sobre sus creencias.

El incumplimiento de la prescripción por el enfermo no exime al profesional de sus responsabilidades para con el paciente. El médico debe

asumir esta responsabilidad e intervenir para incrementar el cumplimiento, no de forma coercitiva sino ofreciendo la necesaria información al paciente para que pueda elegir libremente su conducta<sup>13</sup>.

#### 2.6.5. Estudios de intervención

El último eslabón en los EUM, una vez conocidos los factores que condicionan la prescripción, sería el establecimiento de criterios básicos que permitan su evaluación y la posterior planificación de medidas que faciliten su modificación. Al establecimiento de dichos criterios se denomina auditoría terapéutica.

La auditoría terapéutica se inicia con estudios sobre el control de calidad y la mejora de servicios al paciente<sup>26</sup>; fue desarrollada por asociaciones profesionales americanas, la primera la Joint Commission on Accreditation (1.951). La aplicación a los medicamentos fue introducida por Rucker, al objeto de racionalizar su prescripción<sup>27</sup>.

En los estudios de intervención no sólo se describen las características de la utilización de medicamentos, sino que se comparan con patrones de referencia basados en una opinión consensuada de un gran número de expertos. Se identifican problemas de

eficacia, seguridad o impacto económico, evaluando el uso de los medicamentos en relación a los conocimientos científicos que de ellos se tiene.

Tras los estudios de intervención, y valoradas las distintas alternativas, se propondrán medidas correctoras para alcanzar el cumplimiento de los criterios requeridos. La efectividad de cada intervención dependerá no sólo de la medida correctora, sino también de la capacidad para identificar las causas específicas del problema que se desea corregir. La medida más efectiva será la que se dirija a corregir el origen del problema: el acceso al grupo de médicos responsables de una errónea prescripción, la educación sanitaria a los pacientes para un mejor cumplimiento de la prescripción, etc.

Transcurrido un período de tiempo es conveniente la reevaluación, al objeto de comprobar el éxito de las medidas de mejora y el acercamiento máximo a los patrones óptimos de referencia.

La descripción de lo observado en las auditorías terapéuticas pueden ser, al igual que los estudios sobre la prescripción (ver apartado 2.6.3.), de dos tipos: prescripción-indicación e indicación-prescripción. Según el momento en que se efectúe el estudio, cabe distinguir:

a) Retrospectivos. Son los más frecuentes. Tras el alta, se revisan en el grupo de enfermos seleccionados todos los datos pertinentes (prescripciones-indicaciones o indicaciones-prescripciones) y se comparan con los estándares de referencia. No presentan gran complejidad, y no requieren grandes recursos humanos o económicos. Son muy útiles para valorar una pauta de tratamiento. Al realizarse "a posteriori" no influye sobre los prescriptores.

b) Prospectivos. En ellos se hace un seguimiento de los pacientes seleccionados hasta el alta o hasta el momento considerado oportuno, según los objetivos del estudio. Tienen más calidad informativa<sup>2</sup>, requieren más tiempo y recursos y pueden influir en las actitudes terapéuticas del prescriptor al conocer que le está siendo aplicada una auditoría terapéutica.

c) Transversales. Se realiza un corte transversal en el tiempo (en un día, un mes, etc) seleccionándose así un número de pacientes dentro de los que cumplen los criterios de inclusión. El valor científico del estudio aumenta si se realiza sobre varios cortes transversales, que lo asemejaría a los estudios prospectivos de incidencia y con un considerable ahorro de costes.

Todos estos estudios tienen objetivos, metodologías y contenidos propios, según se lleven a cabo en el ámbito de la Atención Primaria o en el Hospital. Así, en aquélla, los aspectos organizativos no tienen una estructuración tan consolidada como en el hospital; en éste, la información es más completa y está más actualizada, los datos son más accesibles para el auditor y, a veces, no es necesaria la participación de los prescriptores.

En la evaluación de estos estudios se han propuesto unas guías orientativas. Los de mayor interés son los que valoran el coste/eficacia/riesgo de las distintas alternativas terapéuticas, pues permiten establecer criterios racionales en la selección del medicamento (no se debe olvidar que la finalidad de estos estudios es la de identificar los problemas derivados de una prescripción irracional).

Es preciso destacar el papel que, a nivel hospitalario, tienen los Servicios de Farmacología Clínica en el diseño y evaluación de los EUM que, por su complejidad, requieren un análisis integrado de conocimientos farmacocinéticos, farmacodinámicos y epidemiológicos. La nueva Ley del Medicamento contempla la realización sistemática de este tipo de estudios, promovidos por los Comités de Farmacoterapia en



hospitales.

En Atención Primaria, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios también tiene un relevante papel a desarrollar en este campo, junto con el papel coordinador y consultivo de los Centros Regionales de Farmacovigilancia.

### 3) Enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)

#### 3.1. Introducción

La ETEVE es una entidad clínica potencialmente grave, frecuente y de gran trascendencia social; comprende un conjunto de acontecimientos cuya causa común es la formación de trombos en el interior del sistema venoso. Su importancia se manifiesta por la elevada morbi-mortalidad de sus complicaciones: la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP)<sup>28</sup>.

La ETEVE sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico. Presenta una gran frecuencia, es potencialmente grave y su diagnóstico es difícil. Los métodos diagnósticos poseen bajos niveles de sensibilidad y especificidad, algunos son agresivos y, en general, se necesita el concurso de varios de ellos para su confirmación. Se sospecha que en la ETEVE son frecuentes el infradiagnóstico y los falsos positivos.

Se estima en un 75-80% las TVP asintomáticas<sup>29</sup>: menos de una tercera parte de los pacientes con TVP

presentan los síntomas clásicos. Por otro lado, sólo la mitad de los pacientes que presentan sintomatología sugestiva de TVP la padecen realmente<sup>30</sup>. De otra parte, el 75-90% de los enfermos que fallecen por ETEV lo hacen durante las 2-3 primeras horas de producirse; por esta razón, al ser la muerte tan súbita, no se diagnostica su causa con facilidad.

En consecuencia, es muy difícil conocer la incidencia, prevalencia y mortalidad de la ETEV. Estas imprecisiones epidemiológicas sólo permiten datos estimativos. Así, la frecuencia en las distintas poblaciones varía según los enfermos, el interés del explorador y los métodos utilizados. Los datos más fiables son los de prevalencia mínima obtenidos en estudios necrópsicos, aunque suelen ser estudios sesgados al incluir sólo los casos más graves que provocan la muerte. Para evitar tal sesgo, deberían hacerse necropsias a todos los fallecidos o a muestras representativas de una zona y durante un período de tiempo prolongado, cosa obviamente imposible de realizar.

Diversos estudios necrópsicos muestran que el TEP es la principal causa de muerte hospitalaria en países desarrollados<sup>31</sup>. Se cita<sup>32</sup> un promedio de 133.000 fallecimientos anuales por TEP en EE.UU. En

1.990<sup>33</sup> se consideró que se pudieron producir en EE.UU. 5 millones de TVP al año, de los que un 10% presentaban TEP; un 0,1% evolucionaron hacia TEP crónica con hipertensión arterial pulmonar y unas 50.000 personas murieron anualmente por esta enfermedad.

Los datos epidemiológicos señalan para la población general una incidencia anual de 160 casos de TVP y 60 de TEP mortal por cada 100.000 habitantes<sup>34</sup>. A nivel mundial, se estima que dos millones de personas mueren cada año por TEP<sup>35</sup>. Según el Consensus Europeo de 1.992<sup>36</sup> se establece para España una incidencia de 62.400 casos de TVP y 23.400 casos de TEP mortal .

Se está observando un aumento progresivo para las ETEV al aumentar la edad de la población, aunque probablemente exista un sesgo debido a los mayores índices de sospecha y a la mejora de los métodos diagnósticos<sup>31,37</sup>.

### 3.2. Mecanismos de la hemostasia

Para comprender la etiopatogenia de la ETEV es fundamental el conocimiento del proceso normal de la hemostasia. Este se inicia cuando se rompe el revestimiento endotelial del vaso y la sangre entra en contacto con el tejido conectivo subendotelial. A los

pocos segundos se producen, casi de forma simultánea, los siguientes fenómenos<sup>38,39,40</sup>:

3.2.1. Hemostasia primaria: es inmediata a la lesión; se produce la adhesión plaquetaria; las plaquetas se activan y adhieren a las fibrillas de colágena del endotelio vascular; posteriormente liberan gránulos que contienen ADP, factor Von Willebrand, etc; por último se forma un tapón de agregados plaquetarios en los lugares de la lesión.

3.2.2. Hemostasia secundaria: requiere varios minutos para completarse; se inician las reacciones en cascada del sistema de coagulación; se produce la activación de diversas proteínas plasmáticas, que conducen finalmente a la formación de polímeros de fibrina (**FIG. 1**).

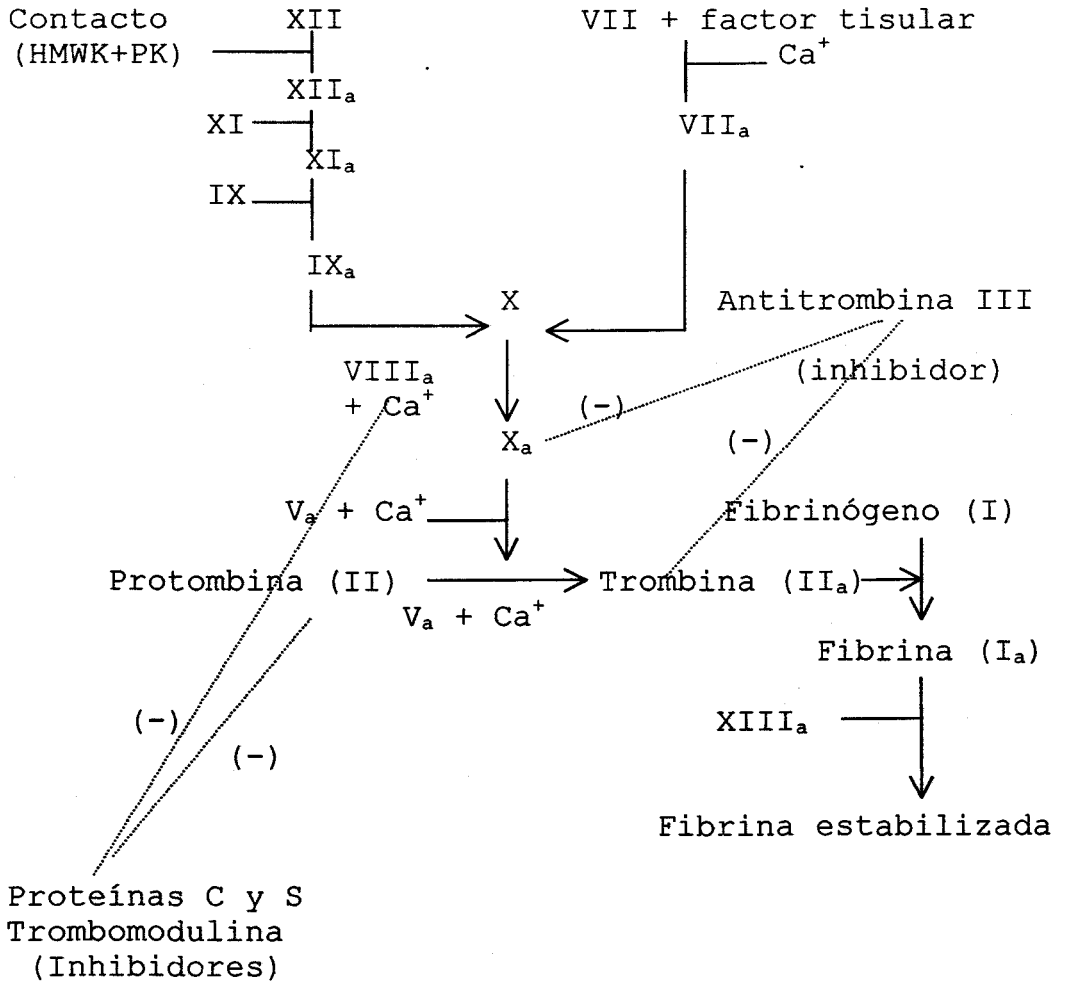
a) Vía intrínseca. Fase de contacto: el Factor Hageman (XII) forma un complejo junto con un cininógeno de alto Peso Molecular (HMWK) y la precalicreína (PK) sobre el colágeno del subendotelio capilar. En esta vía también intervienen los factores XI, IX y VIII.

b) Vía extrínseca. El Factor VII o tromboplastina hística, junto con Ca y Factor tisular expuesto tras la lesión (FT) pasa a factor VII activado (VII<sub>a</sub>).

VIA INTRÍNSECA

VIA EXTRÍNSECA

Sistema de  
Contacto  
(HMWK+PK)



**FIGURA 1.: CASCADA DEL SISTEMA DE COAGULACION**

HMWK: Cininógeno de alto peso molecular

PK: Precalicleína

c) Vía común. Activación del factor X, a partir del IX<sub>a</sub> de la vía intrínseca y del VII<sub>a</sub> de la vía extrínseca.

El factor X<sub>a</sub>, junto con otros factores (V<sub>a</sub>, Ca, fosfolípidos) transforman la protombina en trombina, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina (monómero); ésta se polimeriza en un gel insoluble. Mediante el factor XIII<sub>a</sub> se forman enlaces cruzados entre los polímeros, produciéndose la estabilización de la fibrina.

3.2.3. Inhibidores de la coagulación. Para mantener la normalidad hemostática, existen en la sangre una serie de inhibidores de la coagulación. Son:

a) Heparina endógena. Normalmente está en las células cebadas. En determinadas condiciones (shock, anafilaxia, etc.) pasa a sangre prolongando el tiempo de coagulación, al mismo tiempo que actúa como antitromboplastina, inhibiendo la formación de tromboplastina hística, y como antitrombina, inhibiendo el factor X<sup>a</sup> junto con la antitrombina III.

b) Complejo proteína C-S. La proteína C, activada por la trombina, se une a la proteína S, formando un complejo. El ritmo de formación de este complejo está acelerado por la heparina y moléculas hepariniformes

situadas en la superficie de las células endoteliales.

c) Antitrombina III. Se trata de un cofactor de la heparina, que es un potente inhibidor de la coagulación al actuar sobre la trombina y el factor Xa.

d) Alfa-2-macroglobulina. Es una proteasa a la que se le atribuye el 25% de la actividad antitrombótica espontánea del plasma.

3.2.4. Fibrinólisis. La lisis de la fibrina y la reparación del vaso comienzan inmediatamente tras la formación del tapón hemostático definitivo. Se lleva a cabo por la plasmina originada por la activación del plasminógeno a partir del activador tisular de plasminógeno (t-PA) y de la urocinasa (UK). En condiciones fisiológicas la misma coagulación desencadena la fibrinólisis.

### 3.3. Concepto de ETEV

La ETEV incluye todas las entidades clínicas cuya causa común es la trombosis venosa. Según la localización del trombo se habla de trombosis venosa superficial y trombosis venosa profunda; y según sus consecuencias, de síndrome postrombótico y de embolismo pulmonar, respectivamente<sup>38</sup>.



La trombosis venosa ó tromboflebitis es la ocupación de la luz venosa por un trombo, formado fundamentalmente por hematíes y fibrina, con reacción inflamatoria local más o menos importante. Se inicia al ponerse en contacto las plaquetas con una lesión vascular, formándose el tapón plaquetario. Se libera entonces tromboplastina tisular y se forma trombina y fibrina que atrapan a los hematíes y constituyen un trombo rojo; éste se extiende siguiendo la dirección del flujo sanguíneo predominantemente en las venas de las piernas donde el flujo es lento. Por contraposición, en los lugares con flujo alto (por ejemplo las arterias), los trombos son ricos en plaquetas y poseen menor concentración de fibrina: son los trombos blancos.

#### 3.4. Localización territorial de la ETEV

La mayoría de los trombos venosos (90%) se inician en agregados plaquetarios localizados en las válvulas de las venas profundas de las extremidades inferiores, bien de localización distal (poplíteas y tibiales) bien -menos frecuentemente y de peor pronóstico- a nivel proximal (iliacas, femoral). En las venas de las extremidades superiores hay una menor incidencia de trombosis, siendo la más afectada la axilar-subclavia a su entrada en el tórax. Generalmente se relaciona con esfuerzos, aunque debido a la mayor

utilización de catéteres en la subclavia su incidencia está en aumento.

### 3.5. Formas clínicas

Alrededor del 80% de los trombos suelen evolucionar a lisis espontánea, sin dejar secuelas; el resto puede crecer y extenderse, dando lugar a las siguientes formas de presentación clínica:

3.5.1. Trombosis venosa superficial: el trombo se localiza en venas superficiales (safenas). Suelen aparecer síntomas como dolor localizado en el lugar del trombo, hipersensibilidad a la palpación, eritema y calor<sup>39</sup>. No producirá complicaciones. Su tratamiento consiste en reposo en cama con elevación de las extremidades inferiores, compresas calientes, medias elásticas y analgésicos.

3.5.2. Trombosis venosa profunda (TVP): el trombo se localiza en el sistema venoso profundo, más frecuente en los vasos sóleos de la pantorrilla. Sigue diversa evolución:

- un 30%, se lisan espontáneamente
- en un 65% será de localización distal, y dentro de ellas:
  - . en el 45% los trombos se estabilizan y se

autolimitan en su lugar de origen, pudiendo evolucionar hacia un síndrome obstructivo, o bien se produce una recanalización del trombo.

. en el 20% los trombos siguen su progresión proximalmente; la mitad evolucionará hacia una TVP proximal, y la otra mitad embolizará a distancia en forma de tromboembolismo pulmonar.

- en el 5% aparece primariamente la TVP a nivel femoro-ilíaco (esta proporción aumenta en determinadas condiciones: p.e. fractura de cadera, artroplastias, etc).

3.5.3. Tromboembolismo pulmonar (TEP): El 90% tienen su origen en trombos de las venas profundas de los miembros inferiores. Constituye la complicación más grave de la ETEV. Se puede presentar como TEP menor (ocupación menor del 40% del área vascular pulmonar y puede ser asintomático o producir dolor en punta de costado y fiebre) o como TEP masivo (ocupación mayor del 40%, produce un grave cuadro de sobrecarga del corazón derecho e hipoxia, que puede conducir al shock y a la muerte). También puede darse un TEP recidivante, que a largo plazo dará lugar a hipertensión pulmonar.

3.5.4. Síndrome postrombótico. El trombo secundario a la TVP puede afectar irreversiblemente a las válvulas venosas. La insuficiencia valvular que ello produce

provoca trastornos de la microcirculación local: varices secundarias, edema, hiperpigmentación, eccemas crónicos, hipertrofia cutánea y úlceras tróficas. Puede darse también una insuficiencia valvular primaria, sin existencia previa de TVP, con los mismos signos y síntomas que el síndrome postrombótico.

### 3.6 Factores de riesgo tromboembólico

Ya en el siglo pasado, Virchow reconocía tres factores etiológicos, que pueden actuar aislada o secuencialmente:

3.6.1. Estasis circulatorio. Da lugar al "anidamiento" de la sangre en los sacos valvulares venosos. Es el inicio del proceso trombótico. Se potencia con el reposo, la posición sentada, la inmovilización de pie por un tiempo prolongado, el encamamiento, etc.

3.6.2. Alteraciones de las células endoteliales. Al producirse una lesión en la vena, se liberan las sustancias que activan el mecanismo de la coagulación; además disminuye la capacidad fibrinolítica en la zona del traumatismo. Se produce por traumatismos, quemaduras, sepsis, etc y por yatrogenia hospitalaria (cateterismos, punciones, intervenciones quirúrgicas)<sup>40</sup>.

3.6.3. Alteraciones del equilibrio coagulación/fibrinólisis. Aunque no existe una prueba que determine el estado de hipercoagulabilidad, sí hay situaciones en que aumenta el riesgo de trombosis: cifras bajas de antitrombina III o de proteínas C o S (factores congénitos), medicamentos (estrógenos) y patologías médicas (neoplasias, diabetes, EPOC, infarto agudo de miocardio, síndrome nefrótico, etc).

En algunas circunstancias se produce un aumento del riesgo de sufrir una ETEV. La suma de factores de riesgo y de factores desencadenantes determinará el grupo de riesgo tromboembólico de cada persona.

En 1.991<sup>41</sup> se clasificó el riesgo tromboembólico en bajo, moderado y alto. Esta clasificación es fundamental para la instauración de la profilaxis: si la suma de ambos factores es menor de 5, es un nivel de riesgo tromboembólico bajo, por lo que sólo se aconseja movilización precoz y medios físicos como tratamiento. Si la suma está comprendida entre 6 y 11, el riesgo es moderado. A partir de 12, se considera alto riesgo, por lo que es necesario instaurar, al igual que en riesgo moderado, tratamiento farmacológico (**TABLA I**).

**TABLA I.: RIESGO TROMBOEMBÓLICO**

**RIESGO TROMBOEMBÓLICO:** FACTORES DE RIESGO PERSONALES +  
FACTORES DESENCADENANTES

	FACTORES DE RIESGO PERSONALES		FACTORES DESENCADENANTES
1	HTA, EPOC, DM, artritis, hiperlipemias, hipoxemias, anticonceptivos orales, embarazo		
2	Obesidad (IMC>29), varices, cardiopatía no valvular, neoplasias, trombocitosis, policitemia vera	2	Encamamiento por enfermedad o postquirúrgico; cirugía pélvica, torácica, abdominal, resección transuretral de próstata, cirugía >3 horas, intervenciones sépticas, repetidas, anestesia epidural
3	AVC, IAM, cardiopatía trombogénica, antecedentes familiares de déficit de antitrombina III edad >40 años, puerperio	3	Cirugía cardiovascular, transplantes
4	Carcinoma de páncreas, trombosis/embolia previa, ICC, shock	4	Fracturas de miembros inferiores Resección transvesical de próstata, cirugía del SNC
6	Carcinoma metastatizante, quemados, parapléjicos, hemipléjicos	6	Cirugía de cadera, cirugía del cuello de fémur, cirugía mayor de rodilla

- \* **RIESGO BAJO** (1-5) Tratamiento: medios físicos y movilización precoz
- \* **RIESGO MODERADO** (6-11) Tratamiento farmacológico y medios físicos
- \* **RIESGO ALTO** ( $\geq 12$ ) Tratamiento farmacológico y medios físicos

### 3.7. Diagnóstico

3.7.1. De TVP. La TVP que afecta a porciones de la poplítea, a la femoral e ilíaca suele dar hipersensibilidad a la presión y a menudo se palpa un cordón duro donde se localiza el proceso, pero el diagnóstico de trombosis de las venas profundas de las pantorrillas suele ser difícil. Se calcula un diagnóstico erróneo en el 50% de los casos, según la historia clínica y las exploraciones físicas<sup>38,39</sup>. Para el diagnóstico definitivo deben utilizarse pruebas complementarias, que son de dos tipos:

a) Métodos invasivos:

\*Flebografía:<sup>42</sup> Confirma la sospecha clínica, valora la topografía de la lesión (localización, extensión y grado de desarrollo del trombo, vías de circulación colateral, etc.) y proporciona el diagnóstico anatomoevolutivo de la trombosis. También permite evaluar la eficacia del tratamiento. Es el método más seguro y fiable.

\*Flebografía por resonancia magnética<sup>43,44</sup>. Aunque de gran coste, es uno de los métodos mejores; no está indicada en portadores de marcapasos ni en

gestantes.

\*Termografía: poco usada por su baja especificidad

b) Métodos no invasivos:

\*Doppler continuo o ultrasonografía<sup>44</sup>. Estudia la velocidad del flujo sanguíneo y sus variaciones.

\*Ecodoppler<sup>46</sup>. Aporta datos no sólo funcionales sino también morfológicos de las venas en sus diversas localizaciones

\*Pletismografía venosa<sup>47</sup>. Es ventajoso por su bajo coste, y para valorar los síndromes postrombóticos.

\*Gammagrafía de fibrinógeno marcado con I<sup>125</sup>. Es seguro y rápido como screening. Actualmente su uso se limita a pacientes de alto riesgo.

\*Pruebas biológicas de la hemostasia. Estudia la presencia de algunos productos asociados a las trombosis, aunque no proporciona diagnóstico de seguridad.

3.7.2. De TEP. Menos del 50% de los casos se



diagnostican antes del fallecimiento del paciente, pues no van precedidos de clínica sospechosa ni de diagnóstico previo de TVP. La gammagrafía de perfusión puede confirmar el diagnóstico, aunque a veces es necesario realizar también una gammagrafía de ventilación. La determinación negativa de productos de degradación de fibrina (PDF) permite excluir el diagnóstico de TEP. La prueba más específica y eficaz es la arteriografía pulmonar, aunque presenta limitaciones por su baja disponibilidad y por el riesgo que presenta.

### 3.8. Terapéutica antitrombótica en la ETEV

Su objetivo es la disolución del trombo y la evitación de su extensión, así como la prevención de recidivas, del síndrome posttrombótico y del TEP, y finalmente, tratamiento de la misma si procede. Dentro de ella se incluyen los siguientes fármacos:

#### 3.8.1. Anticoagulantes

a) Anticoagulantes orales. Son antagonistas de la vitamina K, porque inhiben la síntesis de los factores de coagulación vitamina k dependientes (factores II, VII, IX y X). Por su lento comienzo de acción (2 a 4 días) se usan sólo como mantenimiento de la anticoagulación. Se asocian a un gran riesgo de

hemorragias, precisándose un riguroso control de laboratorio: (tiempo de protombina (TP) ó de Quick, con un alargamiento del mismo 3 veces el valor normal). Como el TP podía ser distinto según la tromboplastina usada, se introdujo un factor de corrección (ISI) para que cada protombina tenga su propio ISI; posteriormente, mediante este factor se calculó un "International Normalized Ratio" (INR), cuyo valor normal es 1 y aumenta al aumentar la anticoagulación. Los anticoagulantes orales se contraindican en procesos hemorrágicos, diatesis hemorrágica, hipertensión arterial grave no controlada, hemorragia intracraneal, aneurisma intracerebral y el embarazo (provoca malformaciones óseas y alteraciones neurológicas fetales). Si se presentan hemorragias se controlan con la administración de vitamina K, oral ó intravenosa lenta.

b) Heparina no fraccionada (HNF). Inactiva los factores de coagulación activados: IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa, precisando para ello de la antitrombina III. Suele ser el anticoagulante de elección para iniciar el tratamiento de la TVP, al poseer acción inmediata por vía intravenosa. La dosis puede variar de un individuo a otro, y en el mismo individuo se modifica con el tiempo. Precisa por ello un estricto control analítico: el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Como aún no están normalizados los resultados del TTPa se recomienda una concentración de la misma en sangre

de 0,3-0,5 U/mL. Se aconseja también el control del valor hematocrito y del número de plaquetas. Se usa por vía subcutánea a bajas dosis fijas, o a dosis ajustadas según monitorización del TTPa en grupos de riesgo alto.

Como contraindicaciones absolutas la hemorragia cerebral, el sangrado activo, y diatesis hemorrágicas severas; tampoco se aconseja en cirugía intracraneal y retiniana. Se permite su uso en el embarazo, ya que no pasa la barrera hematoencefálica.

c) Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Las HBPM se obtienen por fraccionamiento de la HNF; sólo inhibe la formación del factor X e impide la formación de trombina<sup>40</sup>. Su actividad específica anti-Xa/anti IIa, oscila entre 2,1 y 4<sup>48</sup>, frente al 1 de las HNF **(TABLA II)**: ello parece suponer mayor eficacia antitrombótica con menor riesgo hemorrágico. Las presentaciones comerciales de HBPM poseen distintas características bioquímicas, farmacocinéticas, de dosificación, y del perfil seguridad/eficacia<sup>48,49,50,51,52,53</sup> **(TABLA III)**.

**TABLA II. : COMPARACIÓN ENTRE HEPARINAS NO FRACCIONADAS (HNF) Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
Pm (daltons)	12.000- 10.000	4.000- 6.500
Unidades de sacáridos	40-50	13-22
Actividad anti-Xa	1:1	2:1, 4:1
Inactivación factor Xa en superficie plaquetaria	débil	fuerte
Inhibición función plaquetar	++++	++
Biodisponibilidad a bajas dosis	pobre	buena
Unión a endotelio	sí	n
Permeabilidad vascular	aumenta	no
Hemorragia microvascular	++++	++
Aclaramiento	dosis- dependiente	no

**TABLA III.: CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)**

<b>HBPM</b>	<b>PRESENTACION</b>	<b>PESO MOLECULAR (daltons)</b>	<b>ANTI-Xa (Unidades /mg)</b>	<b>ANTI-IIa (Unidades /mg)</b>	<b>ANTI-Xa/ANTI IIa</b>
ENOXAPARINA	20mg. (0.2 ml) (2.000 U.I.)  40 mg. (0.4 ml) (4.000 U.I.)	3.500- 5.500	100-95	30-32	3.3
NADROPARINA	0.3ml (3.075 UI)  0.4ml (4.100 UI) 0.6ml (6.150 UI)	4.500	95-85	50-31	3.0
LOGIPARINA	No comercializado en España	4.500	88	50	1.8
LOMOPARAN	0.25ml (1.750 UI) 0.6ml (4.200 UI)	6.400	132	40	3.3
DALTEPARINA	0.2ml (2.500 UI) 0.2ml (5.000 UI)	4.000- 6.000	160-145	50-40	2

También poseen características farmacológicas comunes: vida media muy prolongada, biodisponibilidad vía subcutánea superior al 90% (lo que supone -en comparación con las HNF- una terapéutica más predecible, más duradera, con menos variaciones individuales y con reducción del efecto hemorrágico), se utilizan por vía subcutánea, se administran 1 ó 2 dosis diarias, y no precisan controles analíticos habituales.

d) Dextranos. Son polímeros de la glucosa, de los que existen dos tipos (70 y 40), según peso molecular. El dextrano 40 posee propiedades antitrombóticas que se atribuyen al descenso de la viscosidad sanguínea, a la disminución de la reactividad plaquetaria y a la mayor susceptibilidad a la fibrinólisis de los trombos de fibrina.

e) Hirudina y derivados. Son inhibidores potentes, directos y altamente específicos de la trombina, que actúan sin mediación de la antitrombina III y sin afectar al factor  $X_a$ . Impiden la activación de los factores de coagulación V, VIII y XIII.

3.8.2. Antiagregantes plaquetarios (Acido acetilsalicílico, dipyridamol, ticlopidina, etc). Se

recomiendan en pacientes con enfermedades tromboembólicas arteriales (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, accidentes vásculo-cerebrales, etc)<sup>54</sup>.

3.8.3. Fibrinolíticos. Se usan en la ETEV para la eliminación del trombo de forma rápida y total, ya que en el territorio venoso la actividad fibrinolítica fisiológica es escasa. Se contraindican de forma absoluta en la hemorragia interna activa, el accidente cerebrovascular reciente, o en cualquier otro proceso intracraneal.

Los más utilizados son<sup>55,56</sup>:

a) Estreptocinasa (SK). Activador exógeno del sistema fibrinolítico. Se utiliza a dosis inicial de 250.000 y 600.000 U, seguida de 100.000/h durante unas 72 horas y luego dosis menores a lo largo del tratamiento.

b) Urocinasa (UK). Activador endógeno del sistema fibrinolítico. Es la que más se usa, pues aunque es la más costosa, posee menor riesgo hemorrágico y menor antigenicidad. Con una dosis plena de 4.400 U/kg/h, mantenida durante 48 a 72 horas, se obtienen resultados similares a los de la SK.

c) Activador tisular del plasminógeno (rtPA)<sup>57</sup>.

Actúa sólo en el lugar del trombo pues adquiere la actividad fibrinolítica en presencia de fibrina, sin alterar la coagulación sanguínea. No está definida la dosificación del rPA en la TVP. Presentan también riesgo hemorrágico elevado.

### 3.9. Tratamiento de la ETEV

3.9.1. De la TVP. Se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante con heparina IV (la vía subcutánea también es eficaz): un bolo de 5.000 UI (70 U/kg), seguido de perfusión continua a dosis ajustadas según el TTPa (entre 1,5 a 3 veces el valor basal antes de la siguiente dosis), o la dosificación ponderal (400-500 U/kg). La duración aconsejada es de 7 a 10 días. Se pasa luego a anticoagulantes orales con una superposición de ambos de 3-5 días, porque el efecto de éstos es retardado. Se controlará con el TP ó de Quick (valores de INR recomendados de 2 a 3).

La anticoagulación debe continuarse durante al menos 3 meses, hasta la eliminación de la causa si la hubiere, o indefinidamente si es una TVP esencial<sup>36,41,54,58</sup>.

Las HBPM son posibles sustitutos para el tratamiento de las TVP al presentar múltiples ventajas. En 1.995 se propuso un protocolo para tratamiento y



profilaxis primaria y secundaria de las TVP mediante el uso de enoxaparina<sup>59</sup>. Posteriormente<sup>60</sup> se concluyó que su administración subcutánea a dosis fijas, ajustadas por peso y sin controles de laboratorio, son más eficaces y seguras que la HNF a dosis ajustada para el tratamiento de la TVP. También se ha demostrado<sup>61</sup> que el tratamiento de la TVP proximal con enoxaparina en régimen domiciliario es eficaz y seguro, y presenta menos costes y molestias para el paciente que el tratamiento hospitalario con HNF.

3.9.2. Del TEP. Se recomienda iniciar lo más precozmente posible la terapéutica trombolítica<sup>54</sup>. Tanto la UK en bolo único de 15-20.000 U/kg en 10 minutos, como el rtPA a dosis de 100 mg/2horas, proporcionan una mejoría hemodinámica a las 2-3 horas de iniciado el tratamiento. La anticoagulación intravenosa con heparina no debe comenzar antes que el nivel de fibrinógeno alcance 1g/l. Se recomienda una dosis inicial, en bolo, más elevada que en el TVP (10.000 U), y una dosis de mantenimiento igual, con duración de 15 días. Posteriormente, tras superposición de 2-3 días se seguirá con anticoagulantes orales durante al menos 6 meses. Si hubiesen recidivas, la anticoagulación ha de mantenerse indefinidamente. Si hubiese contraindicación para la anticoagulación, la implantación de un filtro de vena cava inferior

constituye una buena alternativa terapéutica<sup>62</sup>.

### 3.10. Profilaxis de la ETEV

Se justifica porque presenta una grave complicación, el TEP, que conlleva gran mortalidad en los primeros 30 minutos. El tipo y el tiempo de profilaxis se realizará según los grupos de riesgo (alto, bajo y moderado).

Además de las medidas farmacológicas, que se verán posteriormente, la profilaxis debe iniciarse con métodos físicos<sup>54,63</sup> (medidas posturales -elevación de las patas de la cama-, movilización activa precoz, reducción del tiempo de encamamiento etc), así como con métodos mecánicos<sup>64</sup> (medias de compresión elástica, estimulación eléctrica de los músculos de las piernas, compresión neumática intermitente, etc). Estos métodos no farmacológicos se recomiendan también en caso de contraindicación de la heparina profiláctica (cirugía intracraneal, retiniana, hemorragia activa y diatesis hemorrágica), y en cualquier tipo de cirugía si se prevee un sangrado excesivo.

#### 3.10.1. Profilaxis en pacientes quirúrgicos.

Se ha comprobado una elevada incidencia de ETEV

postoperatoria<sup>65,66</sup>. Por ello, según la Conferencia de consenso, se indica profilaxis en<sup>54,67</sup>:

- a) Cirugía mayor en pacientes mayores de 40 años
- b) Cirugía mayor en menores de 40 años con alguno de los siguientes factores de riesgo:
  - . antecedentes de TVP o TEP
  - . neoplasia, infección
  - . embarazo y puerperio
  - . administración estrógenos
  - . obesidad (IMC mayor de 29)
  - . venas varicosas
  - . trombocitosis
  - . intervención quirúrgica prolongada (más de 45 minutos)
- c) Cirugía ortopédica en adultos de cualquier edad, y especialmente en obesos
- d) Fractura de extremidades inferiores que requieran inmovilización en cama, en adultos de cualquier edad y especialmente en obesos.

La profilaxis en cirugía general se realiza según las pautas siguientes:

\* HNF cálcica SC o sódica: 5.000 U cada 8-12

horas, subcutánea. Se inicia 2 horas antes de la cirugía y se continúa hasta la completa movilización del paciente. En los pacientes muy obesos (IMC mayor de 35-40% del peso teórico para la edad, sexo y talla) se aumenta la dosis profiláctica a 7.500 U.I. cada 8-12 horas.

\* HBPM a dosis standar: 2.000 a 3.000 U anti-Xa SC cada 24 horas, comenzando dos horas antes de la intervención, manteniéndola hasta la completa movilización del paciente. Si los pacientes son muy obesos (IMC mayor de 35) se utilizarán dosis de 4.000 U antiXa cada 24 horas.

\* Compresión neumática intermitente en cirugía intracraneal, en pacientes con ictus hemorrágico y en general, si se prevee un excesivo sangrado.

La profilaxis en cirugía ortopédica y fractura de cadera se realizará según dos pautas:

\* HNF a dosis individualizadas manteniendo el TTPA entre 1,3 y 1,5. Se inicia 2 días antes de la cirugía y se continúa hasta la movilización completa del paciente. En grandes obesos, 7.500 U.I. cada 8-12 horas.

\* HBPM en pacientes de alto riesgo trombótico: 4.000 a 5.000 U antiXa cada 24 horas. Se inicia 12 horas antes de la intervención (en casos de fracturas desde el momento del ingreso) y se continúa hasta la movilización del paciente.

### 3.10.2. Profilaxis en pacientes no quirúrgicos.

Se recomienda profilaxis en las siguientes patologías<sup>68</sup>:

- . Infarto Agudo de Miocardio (IAM)
- . Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- . Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- . Neoplasias especialmente de páncreas, próstata, estómago y pulmón
- . Sepsis
- . Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- . Policitemia vera, poliglobulias secundarias y anemias hemolíticas
- . Hemiplejías y paraplejías por lesiones del Sistema Nervioso Central
- . Antecedentes de ETEV
- . Síndrome nefrótico. Colitis Ulcerosa
- . Obesos (IMC mayor de 29)
- . Mayores de 70 años
- . Grandes quemados (más del 40% de la superficie corporal).

Se recomienda, además de las medidas físicas y mecánicas, lo siguiente<sup>54,68</sup>:

\* HNF sódica o cálcica a bajas dosis (5.000 UI) cada 8-12 horas hasta la movilización.  
Grandes obesos: 7.500 U.I. cada 8-12 horas

\* HBPM a dosis standar: 2.000-3.000 U anti-Xa cada 24 horas hasta la movilización, especialmente recomendado para IAM y parálisis de miembros inferiores. Para grandes obesos: 4.000 U.I. antiXa cada 24 horas.

3.10.3. Profilaxis secundaria<sup>54</sup>. Tras un episodio de ETEV, hay que prevenir la recurrencia de TVP y de TEP. El tratamiento profiláctico secundario se recomienda mantenerlo al menos tres meses. En caso de recidivas hay que mantenerlo de por vida.

#### 4) Fracturas de cadera

##### 4.1. Generalidades

Las fracturas de cadera, por sus características especiales (edad de los enfermos que la padecen, peculiaridades anatómicas de la región, etc) representan un problema no resuelto todavía. La máxima incidencia se da en las últimas décadas de la vida, debido sobre todo a caídas<sup>69</sup> por: osteoporosis, sedentarismo, inestabilidad vértebrobasilar, AVC previo, hemiplejías -el 95% de las fracturas se dan en el lado paralítico-, e incluso, fragilidad psíquica.

##### 4.2. Clasificaciones de las fracturas

4.2.1. De Garden<sup>70</sup>. Valora el pronóstico, en relación al desplazamiento de los fragmentos y el daño vascular producido:

a) Grado I. Fractura incompleta. Mínimo desplazamiento en valgo

b) Grado II. Fractura completa pero sin desplazamiento.

c) Grado III. Fractura completa, con desplazamiento pero manteniendo puntos de contacto

d) Grado IV. Desplazamiento completo, los fragmentos no mantienen ningún contacto por lo que la interrupción vascular es completa

4.2.2. De Pauwels. Se refiere al pronóstico de consolidación de las fracturas, según el mecanismo y la inclinación del trazo de fractura.

a) Tipo I. Fractura en abducción, forman un ángulo alrededor de  $30^\circ$

b) Tipo II. Fractura en adducción media (ángulos entre  $30-60^\circ$ )

c) Tipo III. Adducción extrema (ángulo mayor de  $60^\circ$ ), fractura muy inestable

4.2.3. Anatómica. Dentro de ella y dependiendo de la región en que se produzcan las fracturas, se clasifican:

a) Fracturas intracapsulares o mediales. Se subdividen en:

\* Subcapitales: el trazo de fractura es proximal, cerca del límite del cartílago articular.

\* Mediocervicales: el fragmento mayor de cuello queda unido a la cabeza



- \* Basicervicales, en el límite de inserción de la cápsula. El cuello queda unido a la cabeza.

El tratamiento de este tipo de fractura es siempre quirúrgico, salvo que exista alguna contraindicación al mismo.

b) Fracturas extracapsulares o laterales. Su incidencia aumenta con la edad. Según su anatomía, se clasifican en:

- \* Trocantéreas, son las producidas desde la base del cuello femoral, hasta dos centímetros por debajo del trocanter menor.

- \* Subtrocantéreas, el trazo se origina por debajo del trocanter menor.

#### 4.3. Tratamiento

##### 4.3.1. De fracturas intracapsulares<sup>70</sup>:

- a) Osteosíntesis de la fractura tras reducción anatómica

- b) Hemiartroplastia de la articulación coxofemoral.

- c) Artroplastia total de la cadera.

4.3.2. De fracturas extracapsulares. Se puede optar por una de las siguientes modalidades:

a) Tracción esquelética continua sobre férula de Braun o Thomas

b) Clavo trilaminar de Smith-Petersen más placa atornillada de Mclaughlin

c) Tornillos placa-placas anguladas para formas inestables con o sin osteotomía de valguización

d) Enclavado endomedular de Ender.

e) Clavo gamma, formado por un componente endomedular y un tornillo en la cabeza del fémur.

#### 4.4. Complicaciones

4.4.1. Generales: neumonías, ETEV, edema agudo de pulmón, desequilibrios hídricos, metabólicos, anemia e hipoproteïnemia en el postoperatorio, infecciones postoperatorias, escaras, etc. La mayoría se evita disminuyendo en lo posible el tiempo de encamamiento.

4.4.2. Traumatológicas: pseudoartrosis del cuello femoral y necrosis avascular (más en fracturas intracapsulares), desimplantación del vástago femoral y usuras de cotilo.

##### 5) ETEVE en pacientes con cirugía de cadera

La ETEVE constituye una complicación frecuente en la cirugía general por la coincidencia de los tres elementos fisiopatológicos descritos por Virchow: lesión del endotelio vascular, éstasis venoso y alteraciones de la coagulabilidad (hipercoagulabilidad)<sup>71</sup>. Por tanto, en todo paciente quirúrgico deben tenerse en cuenta -en el pre, peri y postoperatorio- las circunstancias que favorecen la ETEVE, para prevenir su aparición en lo posible.

En el caso de la cirugía de cadera conviene recordar que ya en el momento de producirse una fractura de cadera se producen trombos, aumentando aún más la trombogénesis durante la intervención quirúrgica: en la preparación del canal medular del fémur (por torsión de la vena femoral), e incluso durante la cementación para la implantación de prótesis (por el calor desprendido). Además, en los pacientes sometidos a cirugía de cadera, suelen sumarse otros factores de riesgo de ETEVE<sup>72</sup> como la edad, tipo de fractura, tipo de cirugía, tipo y duración de la anestesia, técnicas de cirugía, necesidad de

inmovilización pre y postoperatoria, etc.

Asimismo<sup>73</sup>, tras la cirugía existen dos picos de máxima incidencia para la formación de trombos: durante los días 4 a 7° y durante los días 13° a 17°, aunque parece que el retorno venoso no se normaliza hasta pasadas las 6 semanas de la cirugía de cadera. Se ha establecido que los trombos son bilaterales en un 50% de los casos<sup>36</sup>.

#### 5.1. Incidencia de ETEV

Para pacientes mayores de 40 años sometidos a cirugía general se ha establecido una incidencia de TVP proximal de un 6% y de TEP mortal de un 0,9%. Sin embargo, para los pacientes mayores de 40 años sometidos a cirugía de cadera, aumenta sobremanera esta proporción, estimándose una incidencia de TVP proximal de un 12% y de TEP mortal de un 3%<sup>65</sup>.

Todo ello apoya la importancia de una buena profilaxis, tanto cualitativa como cuantitativa, en pacientes con fractura de cadera y sometidos a procedimientos quirúrgicos para corregirla, como osteosíntesis o sustituciones parciales o totales de cadera.

## 5.2. Profilaxis de la ETEV en pacientes sometidos a cirugía de cadera

5.2.1. Tipo de profilaxis. Como ya se ha indicado, existen diferentes medidas para prevenir la ETEV en pacientes sometidos a cirugía de cadera (ver apartado 3.10)

a) Medidas físicas. Debe comenzarse la profilaxis con las medidas físicas ya expuestas. La más utilizada es la compresión mecánica intermitente del plexo venoso plantar, que aumenta el flujo en los sacos venosos valvulares. Se ha comparado<sup>36</sup> con el uso de HNF en pacientes sometidos a cirugía de sustitución de cadera, confirmándose su utilidad; sin embargo, se concluye que debe ser usado en combinación con profilaxis farmacológica, si ésta es tolerada.

b) Heparinas. Las HBPM aparecieron a principio de los años 80; ya en 1.982 se hicieron estudios en el tratamiento de la TVP<sup>74</sup>, aunque en nuestro país empezaron en 1.986<sup>75</sup>. Poseen semivida de eliminación más prolongada, mejor biodisponibilidad tras la administración subcutánea y respuesta anticoagulante más predecible que las HNF. Se han realizado muchos estudios comparativos de ambas heparinas. En uno de estos, se comparó la HNF a bajas dosis (5.000 U/8

horas) administrada 2 horas antes de la cirugía y mantenida durante 15 días, con enoxaparina a dosis de 40 mg/24 horas desde 12 horas antes de la cirugía y mantenida también durante 15 días, comprobándose una reducción significativa de la incidencia de TVP proximal en el grupo de la enoxaparina<sup>76</sup>. También se ha comprobado que la enoxaparina administrada tras cirugía de cadera a dosis de 30 mg/12 horas, es más efectiva y tan segura como la HNF postoperatoria para disminuir el riesgo de TVP<sup>77,78</sup>. Por último, otros estudios concluyen que las HBPM son una buena elección no sólo clínica, sino también económica, al reducir los costes de los controles analíticos y del tratamiento de las TVP y hemorragias evitadas<sup>79-84</sup>.

En relación a la comparación de las HBPM con los anticoagulantes orales, se valoró la efectividad y seguridad de las HBPM y la warfarina. Se dedujo que hay una reducción pequeña en la incidencia de TVP con las HBPM, que no era importante al compensarse con un aumento de las hemorragias<sup>85</sup>. Otro estudio comparó a pacientes sometidos a cirugía de cadera con profilaxis con warfarina a dosis bajas y comenzada preoperatoriamente, con pacientes con profilaxis con HBPM a dosis fija de 50 U de antiXa/kg y comenzada tras la cirugía, concluyendo que ambos regímenes eran igualmente efectivos y seguros<sup>86</sup>.

c) Dihidroergotamina (DHE) más heparina. Cuando se comparó<sup>87</sup> la profilaxis con HNF a dosis bajas con la misma HNF también a dosis bajas, pero asociada a dihidroergotamina (DHE) se concluyó que la asociación es claramente superior en la cirugía general, pero no en cirugía de sustitución de cadera. También se ha comparado la profilaxis con HBPM (lomoparan) y HNF-DHE en pacientes sometidos a cirugía de cadera<sup>88</sup>, concluyéndose que el lomoparan es tan seguro como la HNF-DHE con respecto a las complicaciones hemorrágicas, pero más eficaz para la prevención de la TVP.

d) Hirudina. Se ha valorado el uso de hirudina como profilaxis de ETEV en pacientes sometidos a sustitución total de cadera. Se concluyó que la inhibición rápida y altamente específica de la trombina por la hirudina recombinante, a dosis de 15-20 mg, puede ser una forma segura y efectiva de prevención de ETEV tras cirugía de cadera<sup>89</sup> sin aumento de riesgo hemorrágico (dosis menores de 10 mg resultan ineficaces y dosis de 40 mg resultan sangrantes en exceso). También se ha determinado la eficacia del hirulog, un derivado de la hirudina, en la prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica<sup>90,91</sup>; dosis de 1 mg/kg cada 8 horas comenzando su administración tras la cirugía, es eficaz y seguro en la prevención de TVP. Por otro lado, si se estudian los marcadores de la hemostasia<sup>92</sup>, se ha observado que la hirudina

recombinante es un anticoagulante más potente que la heparina, y, aunque aumenta la TPPa, no produce aumento de sangrado. Estudios más recientes<sup>93,94</sup> concluyen que, comparadas con las heparinas (tanto HNF como HBPM), la dosis fijas de 15-20 mg de hirudina recombinante, comenzando su administración treinta minutos antes de la cirugía y administrada SC dos veces al día, durante al menos 9 días, es la más efectiva y segura profilaxis de complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

e) Dextranos. En un ensayo<sup>95</sup> en el que se compara la eficacia antitrombótica de una HBPM (vía subcutánea) con la del dextrano-70 (vía IV) en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera, la HBPM exhibió una acción tromboprolifáctica significativamente superior.

Finalmente, y según otro estudio<sup>78</sup>, aunque tanto la HNF a dosis bajas, como la warfarina y el dextrano IV son efectivos para prevenir la TVP en la cirugía de cadera, todos ellos suponen un aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas en relación con las HBPM.

#### 5.2.2. Tiempo de profilaxis

Se ha demostrado<sup>96,97,98</sup> que los pacientes sometidos a sustitución total de cadera mantienen un elevado riesgo de TVP tardía hasta pasados 35 días del



postoperatorio, en caso de no mantener la profilaxis antitrombótica tras el alta; así, pues, la profilaxis debe ampliarse hasta al menos 35 días tras la intervención quirúrgica, aunque algunos autores recomiendan mantenerla durante 3 meses<sup>99</sup>. Se ha observado una disminución de las complicaciones tromboembólicas utilizando profilaxis con enoxaparina durante un mes completo después de la intervención quirúrgica en comparación a cuando se administró sólo durante la hospitalización (9-11 días)<sup>100,101,102</sup>.

## 6) EUM sobre la profilaxis de la ETEV

Aunque está bien confirmada la necesidad de realizar profilaxis tromboembólica en algunas patologías, fundamentalmente quirúrgicas, se sospechaba una infrautilización. Sin embargo, no han sido numerosos los estudios sobre este tema hasta la actualidad, en que parece existir un creciente interés por ellos en los últimos años.

En 1.992<sup>103</sup> se estudió la prevalencia del uso rutinario de profilaxis antitrombótica postoperatoria, mediante un cuestionario dirigido a los departamentos de cirugía, obteniéndose los siguientes datos: se usó en cirugía mayor en el 88% de los departamentos que desarrollaban actividad programada: cirugía general, 91%; cirugía ortopédica, 94%; ginecología, 84%, mientras que en cirugía de urgencia sólo se usó en el 36%.

Otro estudio<sup>104</sup> realizado en el mismo año puso de manifiesto que la citada profilaxis, en pacientes quirúrgicos y con alto número de factores de riesgo, se usaba frecuentemente (65%) pero no de una forma uniforme. Además, en los departamentos quirúrgicos

donde los pacientes eran atendidos por médicos residentes se usaba más que en aquéllos donde no los había.

Posteriormente<sup>105</sup>, se comprobó que las indicaciones más comunes para la profilaxis antitrombótica fueron -por ese orden-, la historia previa de TEP, el tipo y tiempo de cirugía y la obesidad. También se evidenció que se usó más la profilaxis en la cirugía de cadera (65%) que en la de rodilla (39%); que los métodos físicos eran más usados (46%) que la heparina (40%); que se utilizó con más frecuencia la heparina IV, seguida de anticoagulantes orales, siendo el efecto adverso más común la hemorragia. Por otra parte, se constató una incidencia de TVP y TEP para cirugía ortopédica del 2,7 y 0,7% respectivamente, mientras que para cirugía de cadera fue del 6,6% y 1,3% respectivamente.

Al examinar las distintas maneras de efectuar la prevención de tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica<sup>106</sup> se demostró que cuatro de cada cinco cirujanos que realizaron artroplastia usaron algún tipo de profilaxis para todos sus pacientes, el 13% la usaron sólo en pacientes considerados de alto riesgo, y el 3% nunca la usaron. El fármaco más comúnmente usado fue la warfarina a dosis bajas, mientras que el AAS había decaído en comparación con resultados de

estudios previos. Se concluyó que la profilaxis antitrombótica en artroplastia de cadera era utilizada de forma estándar, siendo infrautilizada en la profilaxis de las fracturas de cadera y en otros traumatismos en miembros inferiores.

Un estudio sobre la prolongación de la profilaxis antitrombótica postoperatoria<sup>107</sup> resalta el hecho de que, si bien es usada de forma rutinaria por la mayoría de los cirujanos (tanto en cirugía ortopédica como en sustitución de cadera), la duración es variable. Como cada vez se acorta más el tiempo de permanencia en el hospital tras el postoperatorio, cuando aún persiste el riesgo de ETEV, si no se continúa la profilaxis al alta hospitalaria se está reduciendo cada vez más el tiempo de profilaxis antitrombótica. Se sugiere por ello la continuación de dicha profilaxis tras el alta hospitalaria.

Un estudio multicéntrico realizado en nuestro país en 1.992, puso de manifiesto una infrautilización de la profilaxis antitrombótica en los pacientes con riesgo moderado y alto de ETEV, ingresados tanto en los Servicios de Medicina Interna como en los de Cirugía General<sup>108</sup>.

## **II) PLANTEAMIENTO**

La ETEV se inicia en situaciones de estasis circulatoria, y especialmente cuando se liberan a la circulación sustancias procoagulantes, como ocurre en una herida quirúrgica o en fracturas<sup>54</sup>.

La alta incidencia de TVP como complicación postoperatoria es conocida desde los años 70<sup>109</sup>. Posteriormente, en una revisión aleatoria de más de 70 estudios que incluyeron 16.000 pacientes, se demostró que el 12% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica -entre ellas, la cirugía de cadera-, presentaron TVP proximal y la mitad de ellos sufrieron además un TEP (mortal en un 3% de los casos). Asimismo, el 6% de los mayores de 40 años sometidos a cirugía mayor presentó TVP proximal, con una incidencia de TEP mortal del 0.9%<sup>65</sup>.

Por otro lado, está unánimemente aceptada la necesidad de realizar profilaxis de la ETEV en pacientes quirúrgicos, siendo la más efectiva, segura y eficiente la basada en la potenciación de la acción de la antitrombina III por medio de las heparinas<sup>96</sup>.

La importancia de la ETEV se evidencia en la iniciativa común de una serie de sociedades científicas, reunidas a fin de lograr la protocolización de dicha prevención<sup>36,54,56,67,128-130</sup>. Ésta es especialmente importante en la cirugía ortopédica y en fracturas de extremidades inferiores, debiendo mantenerse hasta la movilización completa del paciente.

Existe una tendencia actual a acortar el postoperatorio intrahospitalario, pero estos pacientes siguen presentando riesgo de TVP. Este riesgo persiste más allá de la primera semana tras el acto quirúrgico, siendo la TVP la principal causa de reingreso hospitalario de estos pacientes<sup>110</sup>. Esta es la razón por lo que actualmente se acepta que la profilaxis tromboembólica correcta en la cirugía de cadera va desde los 30 días hasta los 3 meses tras la intervención<sup>96-110,111</sup>.

No se conoce con certeza el grado de utilización de estas medidas profilácticas en la práctica clínica de los cirujanos ortopédicos. Es posible que cada hospital haya seguido una pauta propia para la profilaxis, al menos, hasta la implantación de las directrices recogidas en los consensos referidos<sup>36,54,67,128,129,130</sup>.

Son escasos los EUM sobre profilaxis de ETEV en cirugía, y no se ha realizado ninguno específico sobre cirugía de cadera. Esta carencia informativa obliga a plantearse la posibilidad de que no se apliquen las recomendaciones de los consensos o se realicen de forma incorrecta, con el consiguiente riesgo de patologías tromboembólicas.

El presente estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Virgen Macarena, con los siguientes objetivos:

1º) Cuantificar la utilización de la profilaxis tromboembólica en los pacientes sometidos a cirugía de cadera.

2º) Analizar la calidad de la profilaxis realizada.



### **III) POBLACIÓN Y MÉTODOS**

## 1) Población y ámbito del estudio

Los sujetos del estudio fueron usuarios del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVVM), correspondiente al Area Hospitalaria del mismo nombre, que cubre los servicios de internamiento y atención especializada de 133 núcleos de población de dicha provincia y 4 de la provincia de Huelva, con una población de aproximadamente 480.000 habitantes. La mayoría procedente de zonas rurales, y un menor porcentaje de población urbana, en la que queda incluida la zona noroeste de la capital.

El HUVVM realiza anualmente una media de 2.684 intervenciones quirúrgicas traumatológicas anuales (1.945 programadas, 740 urgentes) de las cuales, el 19.8% corresponde a cirugía de cadera. La incidencia de cirugía de cadera es de 530.

## 2) Tipo de estudio y selección de los pacientes

Se ha realizado un estudio transversal o de prevalencia, descriptivo, del tipo indicación-prescripción. La población diana está formada por los

pacientes que se han sometido a cirugía de cadera en el HUVM durante un año. Dado que el protocolo para la profilaxis tromboembólica en estos pacientes está en continua revisión, se buscó la totalidad de dicha población durante los años posteriores al último Consenso Nacional sobre profilaxis de ETEV (año 94); por tanto, en el estudio se incluyen los pacientes operados de cirugía de cadera cuya alta hospitalaria está entre el 1 de junio de 1.997 y 31 de mayo de 1.998.

Los pacientes se localizaron a partir de dos relaciones diferentes proporcionadas por el Servicio de Estadística del propio Hospital. La primera relación recogía a los pacientes que, durante el período anual anteriormente citado, habían sido sometidos a sustitución parcial de cadera, sustitución total de cadera u osteosíntesis. Los diagnósticos clínicos incluidos en esas tres posibilidades quirúrgicas se relacionan en la **Tabla IV**. La segunda relación incluía todos los pacientes sometidos a las mismas intervenciones quirúrgicas antes citadas, según los diagnósticos definitivos al alta hospitalaria (**Tabla V**).

Cruzando ambas relaciones se obtuvieron los 545 pacientes sometidos a cirugía de cadera en el Hospital

**TABLA IV. : DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES  
SELECCIONADOS POR PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS**

FRACTURA	Intracapsular del cuello de fémur De base del cuello de fémur De diáfisis de fémur Patológica Patológica de pelvis y muslo
LUXACIÓN	congénita de cadera
EPIFISIOLISIS	Garden IV
ARTRITIS REUMATOIDE	
OSTEOARTROSIS	Localizada sin especificar de pelvis- muslo Generalizada/múltiple
MONOARTRITIS	pelvis-muslo
NECROSIS ASÉPTICA	de cabeza y cuello fémur de cadera
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	
COMPLICACIONES	Mecánicas de dispositivos ortopédicos por otros implantes y dispositivos internos por prótesis de articulación interna
EXTRACCIÓN	de placa/dispositivo de fijación interna

**TABLA V.: DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES SELECCIONADOS  
POR DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS AL ALTA HOSPITALARIA**

FRACTURA	de acetábulo Intracapsular del cuello de fémur de sección trocantérea del cuello de fémur de trocánter de troquíter de sección subtrocantérea del cuello de fémur de diáfisis de fémur (extremo superior, medio e inferior) Supracondílea de fémur de cóndilo femoral Patológica
LUXACIÓN	patológica de pelvis y muslo de cadera
DESUNIÓN	de fractura
COMPLICACIONES	de otros implantes y dispositivos internos
OSTEOARTROSIS	localizada sin especificar de pelvis-muslo
DESPRENDIMIENTO	epifisario inferior del fémur

durante el período mencionado. De ellos, hubieron de excluirse 28 porque su diagnóstico o su intervención quirúrgica no correspondían a los del estudio (la clasificación administrativa se había realizado erróneamente). Posteriormente se excluyeron otros 16 por deficiencias en su documentación (no se encontraron las historias clínicas, o la hojas de altas no se incluían en dichas historias, etc). Así pues, la población del estudio quedó en 501 pacientes.

### 3) Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño muestral "n" se calculó mediante la fórmula aplicable a variables cualitativas (prevalencia o proporción):

$$n = Z^2 \frac{p \times q}{IC^2}$$

Z= valor de la distribución normal = 1,96 para una seguridad de 95% (1-alfa) y una probabilidad alfa (error I) del 5%

IC= intervalo de confianza o precisión deseada (error admitido en la estimación).

p= prevalencia = Valor esperado para la proporción estimada. Se preestimó = 50%, maximizando el tamaño de la muestra.

q= 1-p (complementario)

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,50 \times 0,50}{0.0025} = 384$$

#### 4) Datos poblacionales

##### 4.1. Sexo

4.2. Edad. Se definieron 6 categorías: G1:0-20 años; G2: 21-40; G3: 41-65; G4: 66-85; G5: mayor de 85 y GG: pacientes cuya edad no ha podido ser conocida.

4.3. Factores de riesgo tromboembólico. Se han recogido: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio (IAM), fibrilación auricular (FA), accidente vascular cerebral (AVC), trombosis venosa profunda (TVP), neoplasias, colitis ulcerosa (CU), síndrome nefrótico (SN), inmovilización por diferentes causas (artrosis, osteoporosis, demencia senil, etc) y obesidad. En relación a este último, el peso del paciente no consta generalmente en las hojas de alta; como la obesidad suele ser valorada por el anestesista en el estudio preoperatorio, se ha asumido que si no constaba el peso

es porque aquél no consideró como obeso al paciente. La cuantificación del número de factores de riesgo se ha definido con la variable NFR, con 7 categorías: NFR=0 en pacientes sin factores de riesgo, NFR=1 para pacientes que tienen uno sólo, NFR=2 para 2 factores de riesgo, y así hasta NFR=7 para 7 o más factores de riesgo.

#### 4.4. Pruebas analíticas, que incluyen:

- . Tiempo de protombina (TP)
- . Tiempo de protombina parcial activada (TPPa)
- . Número de plaquetas

Con estos datos se definieron dos grupos de pacientes, según que presentaran estas pruebas normales o no.

#### 4.5. Diagnóstico de la lesión de la cadera, diferenciando

- .Fractura de cadera
- .Luxación de cadera
- .Otros diagnósticos (coxartrosis, necrosis aséptica de cadera, movilización de clavos en cirugía anterior, etc).

#### 4.6. Motivo de la intervención quirúrgica (cirugía de cadera), distinguiendo:



- . Caída casual
- . Accidente de tráfico
- . Otros motivos (fractura patológica por neoplasia Paget óseo, etc).

4.7. Tipo de intervención quirúrgica. Se han dividido a los pacientes en 4 grupos, según el tipo de cirugía practicada:

- . Sustitución parcial de cadera
- . Sustitución total de cadera
- . Osteosíntesis
- . Otros tratamientos (reintervención para fijar clavos, tenotomía, etc).

4.8. Complicaciones postquirúrgicas. Se han recogido las siguientes: TVP, TEP, hemorragias y exitus.

4.9. Reingreso. Dos grupos excluyentes: si, no, y motivos del mismo.

## 5) Variables del estudio

Tres son las variables principales de nuestro estudio:

5.1. Realización de profilaxis tromboembólica en los pacientes sometidos a cirugía de cadera. Es una

variable cualitativa dicotómica, según la cual, los pacientes se dividen en dos categorías:

- Pacientes en los que SI se ha realizado cualquier tipo de profilaxis tromboembólica: heparinas (HNF ó HBPM), antiagregantes plaquetarios (dipiridamol, AAS, trifusal) y anticoagulantes orales (warfarina).

- Pacientes en los que NO se ha realizado ningún tipo de profilaxis tromboembólica

A su vez, cada una de estas dos categorías han sido distribuidas según edad, sexo, número de factores de riesgo y equipo médico responsable (dos diferentes en nuestro Hospital, A y B). Hemos considerado un tercer equipo C, en el que incluimos a los médicos que no se pudo reagrupar en los dos anteriores, y los casos en que no encontramos el nombre del médico que formalizó la hoja de alta.

5.2. Tipo de profilaxis tromboembólica. Hemos caracterizado a la profilaxis según la edad de la población a la que se ha indicado, el fármaco utilizado, las dosis aplicadas y el tiempo en que se ha prolongado.

5.2.1. Edad de la población. Se ha agrupado a la población en: mayores de edad, con edad igual ó mayor de 21 años, y menores de edad, si son menores de 21.

5.2.2. Fármacos que se han utilizado para la profilaxis tromboembólica. Fueron:

- HBPM. Se usaron sólo enoxaparina y nadroparina
- Antiagregantes plaquetarios: sulodexida, AAS, trifusal.
- Otros. Anticoagulantes orales (warfarina)

5.2.3. Dosis de los fármacos. Para las HBPM se utilizaron las siguientes dosificaciones:

- enoxaparina: 20mg/24 h y 40 mg/24 h
- nadroparina: 0,3 cc/24h, 0.4 cc/24 h y 0.6 cc/24
- otras dosis: 0.25 ml de enoxaparina

Los antiagregantes plaquetarios se administraron a las dosis siguientes:

- Sulodexida: 2c/12 h, 1c/8 h y 2c/24h
- AAS: infantil 1c/24 h, 200 mg1c/24 h
- Trifusal: 1 gr/12 h
- Otras: AAS infantil  $\frac{1}{2}$  c/24 h.

5.2.4. Duración de la profilaxis. Hemos agrupado el tiempo en que se prolongó la profilaxis en 3 categorías:

- Durante menos de 21 días
- Durante 21 o más días

-Duración desconocida, si no consta en las hojas de alta el tiempo en que se debía mantener ésa.

### 5.3. Calidad de la profilaxis tromboembólica utilizada

Teniendo en cuenta las diversas recomendaciones de los distintos consensos<sup>36,56,67</sup> pero sobre todo, las directrices recogidas en el protocolo establecido por el Comité de Redacción de Protocolos<sup>54</sup>, y comparándolas con la profilaxis utilizada en nuestro hospital, hemos podido definir su calidad.

En relación a dicha calidad, y según los criterios de consenso mencionados, la profilaxis tromboembólica está indicada en todos los pacientes sometidos a cirugía de cadera adultos (nosotros hemos valorado la necesidad de su indicación a partir de los 21 años, en que se puede considerar edad adulta), utilizando las heparinas (HNF ó mejor, HBPM) a las dosis adecuadas para pacientes de alto riesgo trombótico (4.000-5.000 Unidades antiXa/24 h) y hasta la movilización del paciente (ó al menos durante 30 días tras la cirugía de cadera); como en nuestro hospital el promedio de hospitalización tras la cirugía fué de 9 días, se debe prescribir ésta durante al menos 21 días tras el alta hospitalaria).

En conjunto, incluyendo los aspectos anteriores,

se definieron los siguientes subgrupos de calidad de prescripción:

5.3.1. Prescripción correcta, la realizada en adultos (mayores de 21 años), siendo adecuados tanto el fármaco, como la dosis y la duración de la misma.

5.3.2. Incorrecta, si se prescribió la profilaxis a menores de 21 años, ó el fármaco fué inadecuado, o bien la dosis fue incorrecta ó no se prolongó la profilaxis durante el tiempo suficiente.

5.3.3. Dudosa, cuando la profilaxis es correcta, pero el tiempo en que se prolongó no se especificó en la hoja de alta, por lo que no podemos conocerlo, ni asegurar que sea correcto

Cada uno de estos subgrupos también se han distribuído y valorado según edad, sexo, número de factores de riesgo y equipo médico responsable.

#### 6) Hoja de recogida de datos

Se confeccionó, como soporte documental, una hoja de recogida de datos con una estructura adecuada al objetivo buscado (**FIG. 2**). Contiene todos los items necesarios para la realización del estudio: datos generales sobre el paciente (número de historia, edad,

DATOS GENERALES

N° historia \_\_\_\_\_  
 Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
 Sexo: M  H   
 Edad \_\_\_\_\_  
 Servicio medico: A  B

ANTECEDENTES

Menor movilidad/inmovilidad Si  No   
 HTA Si  No   
 DM Si  No   
 EPOC Si  No   
 ICC Si  No   
 IAM Si  No   
 AVC Si  No   
 TVP anterior Si  No   
 TEP anterior Si  No   
 S. nefrotico Si  No   
 Obesidad Si  No   
 Embarazo Si  No   
 Puerperio Si  No   
 Anticonceptivos orales Si  No   
 Cardiopatía isquémica Si  No   
 Fibrilación auricular Si  No   
 Colitis Ulcerosa Si  No   
 Neoplasias Si  No   
 Otras \_\_\_\_\_

PRUEBAS ANALITICAS

tp \_\_\_\_\_ ttpa \_\_\_\_\_ N° plaquetas \_\_\_\_\_

**FIG. 2. A.: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

DIAGNOSTICO

fractura cadera :	patologica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	cerrada	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	electiva	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
luxacion cadera:	patologica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	cerrada	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	electiva	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
otros _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MOTIVO DE LA INTERVENCION QUIRURGICA

caida casual	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
accidente de trafico	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
otros _____		

TIPO DE INTERVENCION QUIRURGICA

sustitucion parcial de cadera	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
sustitución total de cadera	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
osteosintesis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
otros _____		

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS DURANTE EL INGRESO

infecciones	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	arritmias	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
tvp	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	tep	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
hemorragias	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	exitus	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
otras _____					

FIG. 2. B.: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DIAS DE INGRESO TRAS LA CIRUGÍA

fecha cirugia \_\_\_\_\_  
 fecha alta hospitalaria \_\_\_\_\_

PROFILAXIS INDICADA EN HOJA ALTA

Enoxaparina: 20 mg  40 mg   
 dias tto \_\_\_\_\_

Nadroparina: 0.3 cc  0.4 cc  0.6 cc   
 dias tto \_\_\_\_\_

Sulodexida: 2/24 h.  1/24 h  2/24 h

AAS :100 mg 1/24  200 mg./24 h

Trifusal:

Otras \_\_\_\_\_

CONTRAINDICACIONES DE LA PROFILAXIS

Sí  No

REINGRESO

Sí  No

Motivo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**FIGURA 2. C.: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**



sexo) y otros más específicos como factores de riesgo, tratamientos, complicaciones en postoperatorio, etc.

La mayor parte de la información se extrajo de las hojas de alta incluidas en las historias clínicas, que son copias de las que se proporcionan a los pacientes al alta hospitalaria; el resto de datos (pruebas complementarias, algunos datos personales como la obesidad, factores de riesgo, etc.) hubo que localizarlos en la historia clínica.

#### 7) Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas usadas para el análisis de los resultados han sido:

-Análisis univariantes, para las frecuencias (prevalencias) de cada variable del estudio (edad, sexo, profilaxis, factores de riesgo, etc.)

-Análisis bivariantes para relacionar las variables del estudio dos a dos.

-Por estratificación se relacionó la variable dependiente con dos independientes.

Se han utilizado los siguientes test no

paramétricos:

-Para comparar proporciones simples o de muestra independientes, no pareadas, se utilizaron: el estadístico chi cuadrado de Pearson (con corrección de Yates si más del 20% de celdas presentaban valores esperados  $<5$ ); la prueba exacta de Fisher (si alguna frecuencia esperada era menor de 2) y la prueba Z de comparación de proporciones.

-La prueba de McNemar para 2 grupos pareados

-La Q de Cochran para comparar más de 2 proporciones si las variables estaban pareadas

-El test de Kruskal-Wallis para datos independientes, si había más de dos muestras.

En todos los casos, la significación estadística se estableció para  $p < 0,05$ .

Para procesar los datos del estudio se ha utilizado el paquete estadístico Epi-Info versión 6.04a. Los gráficos y cuadros se han confeccionado mediante Window 95.

## 8) Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica informatizada, utilizando como base de datos el Medline. En diversas ocasiones, se ha realizado la búsqueda manualmente a través de Index medicus.

Las palabras clave utilizadas fueron: Drug utilization heparin, deep vein thrombosis, molecular weight heparin, prophylaxis orthopedic surgery, thromboembolism, thromboembolic prophylaxis, thromboprophylaxis, total hip replacement surgery.

## **IV) RESULTADOS**

## 1) Características demográficas

1.1. Sexo. El número total de pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 501. Se trata de una población mayoritariamente femenina, con un número de mujeres significativamente alto (67.9% IC al 95%: 63.6-71.8) **(Tabla VI)**.

1.2. Edad. Asimismo, es una población senil, siendo el grupo de edad más frecuente el de 66-85 años (49.5% IC al 95%: 45.1-53.8) **(Tabla VII)**, el 67.3% de los pacientes tienen 66 o más años, el 12.4% son menores de 40 años y sólo el 5.6% tienen menos de 21 años.

La edad media de la población es de  $68.8 \pm 21$  años, significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) en las mujeres ( $74.9 \pm 15.5$  años) que en los hombres ( $56 \pm 25.1$  años). Por grupos de edades, su distribución presenta diferencias significativas en relación al sexo **(Tabla VIII, FIG. 3)**, predominando en las edades menores de 65 años los hombres, mientras que a partir del grupo de 66-85 años lo hacen las mujeres. Así pues, la diferencia intersexos a favor de las mujeres se realiza fundamentalmente a expensas de estos últimos grupos de

edad.

1.3. Factores de riesgo tromboembólico asociados (**Tabla IX**). Los factores predominantes fueron la HTA (33.1%) y la DM (18.1%) (más de la mitad de los pacientes presentaron uno u otro factor de riesgo). Sin embargo, un gran número (42.8%) presentó menor movilización ó inmovilización por diversas causas (enfermedad de Alzheimer, artritis, artrosis, demencia senil, hemiparesia-hemiplejia, Parkinson, osteoporosis, algún caso de poliomielitis, etc). La EPOC, con una frecuencia del 8.8%, se relacionó significativamente con el sexo masculino ( $p < 0.05$ ), y la HTA y DM con el femenino ( $p < 0.05$ ). Sólo hemos encontrado la obesidad en 6 pacientes (1.1%), en su mayoría incluidos en el grupo de edad 66-85 años.

Se observa que la mayoría de los pacientes (92.4%) presentan como máximo 2 factores de riesgo, y que un número elevado de ellos (42.5%) no presenta ninguno; con 6 o más factores de riesgo no hay, en la práctica, ningún paciente. La media de factores de riesgo es muy baja (0.97), significativamente ( $p < 0.05$ ) mayor en las mujeres (1.0) que en los hombres (0.8). En éstos, en general, la ausencia de factores de riesgo se presenta con más frecuencia (**Tabla X, FIG. 4**), si se exceptúa el grupo de 66-85 años, en que la media de

factores de riesgo se hace mayor que en las mujeres (1.6 y 1.1, respectivamente).

Por grupos de edad, la distribución del número de factores de riesgo presenta diferencias significativas: en las edades más bajas (0-40 años), hay más pacientes ( $p < 0.001$ ) sin factores de riesgo y menos pacientes ( $p < 0.05$ ) con 2 y 3 de ellos; en los grupos de mayor edad (mayores de 66 años), se da la relación inversa.

#### 1.4. Otras características

1.4.1. Pruebas de laboratorio. El TP se encuentra dentro de la estricta normalidad en un 54% de los pacientes, mientras que el TTPa lo está en el 76,4%. Además, el 73% de los pacientes presentan un número de plaquetas dentro de los límites de la normalidad.

1.4.2. Causa etiológica de la cirugía de cadera (**FIG. 5**). Sólo 19 pacientes (3.8%) han sido sometidos a cirugía tras haber sufrido accidentes de tráfico, con una frecuencia significativamente ( $p < 0.05$ ) más elevada de hombres jóvenes (edad media: 19.6 años en los hombres, 52.4 en mujeres) (**Tabla XI**). Otros 9 pacientes (1.8%) tuvieron como causa etiológica la fractura patológica: 7 procesos malignos (3 hematológicos, 2 de mama, 2 de pulmón), 1 Paget y 1 Albert Schombe, con una

media de 69.1 años, sin relación con el sexo ni la edad. Al resto de los pacientes (94.4%), se les practicó cirugía de cadera tras caída casual.

1.4.3. Diagnóstico. En la mayoría de los pacientes (79,4%) se diagnosticó fractura de cadera (3 casos asociada a luxación de la otra cadera). Sólo 9 (1,8%) presentaron luxación de cadera. Entre el resto de diagnósticos (18,7%), destacan 52 pacientes con coxartrosis (**Tabla XII**).

1.4.4. Tratamiento quirúrgico. A la mitad de los pacientes (53,5%), les fue practicada osteosíntesis y a la otra mitad, sustitución total o parcial de cadera (23,9% y 22.6%, respectivamente).

1.4.5. Complicaciones (**Tabla XIII**). Aparecieron en el postoperatorio inmediato en el 12.3% de los pacientes; destacan:

a) Hemorragias, en el 2,2% de los pacientes; su edad media fue de 68.2 años, y supuso contraindicación de profilaxis en 1 paciente.

b) TEP: apareció en 7 pacientes (1.4%), con una edad media de 68 años. Fue significativamente más frecuente ( $p < 0.05$ ) en los hombres.



c) TVP, se diagnosticó en sólo 5 pacientes (1.2% de los mayores de 40 años), con una edad media de 79.6 años y sin relación con la edad ni el sexo.

1.4.6. Reingresos. Tras el alta hospitalaria reingresaron 30 pacientes (6%) por motivos variados (**Tabla XIV**) y con una edad media de  $68.7 \pm 18$  años ( $75 \pm 15$  en las mujeres,  $53.4 \pm 16.5$  en los hombres). De entre ellos, 4 lo hicieron a causa de TEP, con lo que el número total de pacientes que sufrieron TEP fue de 11 (2.2%); asimismo, otros 2 pacientes reingresaron por TVP, haciendo un total de 7 pacientes (1.4%) (**Tabla XV**).

El tiempo transcurrido entre el alta hospitalaria y el reingreso osciló entre 2 días (por movilización de prótesis) y 1 año (para nueva cirugía). Para el TEP el tiempo medio entre alta y reingreso fue de 31 días.

1.4.7. Exitus. Se produjeron 13 fallecimientos. Durante el postoperatorio inmediato fallecieron 8 pacientes (1,6%), 2 de ellos a causa de TEP. Tras el reingreso hubo otros 5 exitus: 2 de ellos a causa de TEP, y 1 por sospecha de TEP. En suma, la incidencia total de fallecidos fue de 13 (2.6% de la población), todos ellos mayores de 40 años (edad media:  $80.7 \pm 14$  años), y sin relación con el sexo; 5 de ellos (1%) fallecieron a causa de TEP (**Tabla XVI**).

## 2) Distribución de la profilaxis

La indicación ó no de profilaxis tromboembólica tras la cirugía de cadera se analizó en 493 pacientes (8 fallecieron durante el postoperatorio inmediato). La indicación de la profilaxis fué significativamente ( $p < 0.001$ ) más frecuente (91.3%) que la no indicación (8.7%) (**FIG. 6**).

Dicha variable se analizó según las siguientes distribuciones: sexo, grupos de edad, factores de riesgo y servicio médico que la prescribió.

En cuanto al sexo, hay en los hombres una frecuencia mayor de la no profilaxis y, por el contrario, un número mayor -no significativo- de sí profilaxis en la mujeres (**Tabla XVII, FIG. 7**).

Respecto a la edad, no hubo una relación directa con la prescripción o no de profilaxis tromboembólica, aunque se aprecia que la sí prescripción es mayor en los pacientes con edades entre 66 y 85 años y por contra, la no prescripción es más frecuente en los menores de 20 años (aunque un número elevado de ellos (50%) la recibieran) (**Tabla XVII, FIG. 8**). Se encontró una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) entre la edad

media de los pacientes a los que se prescribió la profilaxis (70.4 años) y a los que no (49.3 años).

Al valorar la edad y el sexo conjuntamente, se observa que en los pacientes menores de 40 años se indicó más frecuentemente la profilaxis en los hombres que en las mujeres. Esta relación se invierte en los mayores de 40 años, en los que la profilaxis se indicó con menor frecuencia en los hombres, sin ser en ningún caso estas diferencias significativas (**Tabla XVIII, FIG. 9**).

Para el número de factores de riesgo, se encontró mayor frecuencia de la no indicación de profilaxis en los pacientes sin factores de riesgo alguno (**Tabla XIX**). Para los pacientes en los que se hizo profilaxis, la media de factores de riesgo fue  $0.98 \pm 1.1$ , mayor - aunque no significativa- que en los pacientes que no se indicó dicha medida ( $0.79 \pm 1.1$ ).

No se encontraron diferencias significativas entre la prescripción de profilaxis tromboembólica de los distintos Servicios hospitalarios analizados (91.1 y 94.4%, respectivamente).

### 3) Valoración de la profilaxis tromboembólica

3.1. Tipo de profilaxis tromboembólica usada. Se ha

valorado según la edad de los pacientes, el fármaco, la dosis y la duración de la profilaxis. Su distribución se muestra en la **Tabla XX**.

3.1.1. Entre los pacientes, 28 tenían una edad inferior a 21 años (5.6% de la población), a 14 de los cuales (2.8%) les fué indicada la profilaxis. Asimismo, hubo 29 pacientes mayores de 21 años a los que no les indicó dicha profilaxis (6.4% de la población).

3.1.2. El fármaco más utilizado fue la HBPM (81.5%), siendo la nadroparina la más indicada (casi el doble que la enoxaparina, 53.5% vs. 28%). En sólo 1 paciente, que había sufrido TEP, se usó un anticoagulante oral (warfarina). Los antiagregantes plaquetarios se utilizaron en el 18.3% de las prescripciones, siendo la sulodexida la más frecuente (8.2%), seguida de AAS (5.8%) y trifusal (4.2%) (**Tabla XX**).

3.1.3. En cuanto a las dosis utilizadas, sólo se han estudiado las de HBPM. La dosis que se indicó con más frecuencia (41.3%) fué la de 0.3 ml/24h/s.c. de nadroparina, seguida de la de 40 mg/24 h/s.c. de enoxaparina (27.3%). Se usaron 0.4 ml/24h/s.c. de nadroparina en el 11.5% de las ocasiones, 20 mg/24h/s.c. de enoxaparina en el 0.7%, y 0.6 ml/24h/s.c. de enoxaparina en el 0.4% (**Tabla XX**).

3.1.4. Tiempo de la profilaxis. En casi la mitad de las prescripciones (49.3%), no se especificó el tiempo durante el cual tenía que realizarse la profilaxis con HBPM. En el 27.8% se indicó durante 21 ó más días y en el 4.4% restante, durante menos de 21 (**Tabla XX**).

Para el tipo de profilaxis usada, en relación al sexo sólo se ha encontrado que el AAS ha sido más indicado en los hombres y la sulodexida en las mujeres ( $p < 0.05$ ); en relación a la edad, el AAS se indicó más ( $p < 0.05$ ) entre los pacientes de 41-65 años, mientras que entre los de 66-85 años la profilaxis más prescrita fue nadroparina durante menos de 21 días; en los 14 pacientes menores de 21 años que recibieron profilaxis, se indicó con más frecuencia (7) el AAS, seguido de nadroparina (6) y en 1 caso, trifusal. No hubo influencia alguna entre el tipo de profilaxis utilizada y los factores de riesgo. Por Servicios, la prescripción más frecuente del A fue la de nadroparina a bajas dosis (en general usó más HBPM), y la del B enoxaparina sin indicación del tiempo; este último ha usado más ( $p < 0.05$ ) sulodexida que el A, que no la usó nunca.

### 3.2. Calidad de la profilaxis tromboembólica

La calidad de la profilaxis se determinó según consensos<sup>36,54,56,67</sup> (ver Material y Métodos, punto 5.3.),

diferenciándose tres grupos de calidad de profilaxis: correcta, incorrecta y dudosa. El grupo significativamente ( $p < 0.001$ ) más frecuente fue el de calidad incorrecta (63.3%), seguido del de calidad dudosa (28.2%) y del de correcta (8.4%) (**Tabla XXI, FIG. 10**).

3.2.1. Calidad correcta. De los 450 pacientes en los que se prescribió profilaxis, sólo en 38 se indicó correctamente, lo que supone el 8.4% de los sometidos a profilaxis (el 7.6% del total de la población) (**Tabla XXI**). El fármaco que más frecuentemente se usó correctamente fue la enoxaparina (65.8%), seguido de nadroparina (31.5%). La incidencia de esta correcta profilaxis fue mayor en los hombres; dentro de ellos, por edades, los comprendidos entre los 41 y 65 años, apreciándose una paradójica disminución en el grupo de 66-85 años y, más aún, entre los >85 años (**Tabla XXII**). No se encontraron diferencias significativas en relación a los factores de riesgo. Por Servicios hospitalarios (**Tabla XXIII, FIG. 11**), el 81.6% de la profilaxis correcta ha sido instaurada por el servicio A, utilizando para ello la enoxaparina en mayor proporción; el Servicio B la prescribió en el 5.8%, usando en todos los casos sólo la enoxaparina.

3.2.2. Calidad incorrecta. En un alto porcentaje (63.3%) se indicó profilaxis de calidad incorrecta

(**Tabla XXI**). La nadroparina, indicada a menores de 21 años, ó a dosis y/o tiempo incorrectos constituye la profilaxis incorrecta más frecuente (el 68% de la profilaxis incorrecta). El uso de sulodexida (13%) le sigue en orden de frecuencia. Por el contrario, la enoxaparina se utilizó incorrectamente sólo en el 2.9% de los casos en que la prescripción fué incorrecta. No se manifiestan diferencias por sexo, ni grupos de edades (**Tabla XXII**). Tampoco se encontró relación entre el uso de esta profilaxis y los factores de riesgo de los pacientes. El 52.3% de esta profilaxis incorrecta la realizó el servicio A utilizando sobre todo, la nadroparina a bajas dosis; el servicio B con el 42.1% de profilaxis incorrecta, utilizó más los antiagregantes plaquetarios, sobre todo, sulodexida (**Tabla XXIII, FIG. 11**).

3.2.3. Calidad dudosa. El 28.2% (127) de la población a la que se prescribió profilaxis la recibió correctamente (aunque no se pudo valorar el tiempo de su uso, al no constar en las hojas de alta). Se prescribió la enoxaparina más frecuentemente (73.2%), y en el 26.8% restante, nadroparina (**Tabla XXI**). No se relacionó con el sexo ni la edad. Tampoco está relacionada esta profilaxis con los factores de riesgo (**Tabla XXII**). En cuanto a los servicios clínicos, se encontró que el denominado como B había realizado un número mayor de profilaxis dudosa (70.1%), a expensas

fundamentalmente de la enoxaparina. El servicio A, por contra, presenta una frecuencia menor de profilaxis dudosa (27.5%) y con un mayor uso de la nadroparina (**Tabla XXIII, FIG. 11**).

Un resumen se encuentra en la **FIG. 12**



**ANEXO: TABLAS Y FIGURAS DE  
LOS RESULTADOS**

TABLA VI.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO

SEXO*	Nº PACIENTES	FRECUENCIA (%)
MUJERES	340	67,9
HOMBRES	161	32,1
TOTAL	501	100

\* (p <0.001)

TABLA VII.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA EDAD (AÑOS)

EDAD*	Nº DE PACIENTES	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULADA
0-20	28	5,6	5,6
21-40	34	6,8	12,4
41-65	87	17,4	29,7
66-85*	248	49,5	79,2
>85	89	17,8	97,0
Desconocida	15	3,0	100
TOTAL	501	100	

\* (p <0.001)

TABLA VIII.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO Y LA EDAD (AÑOS)

EDAD	SEXO		TOTAL n (%)
	MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)	
0-20	5 (1.5)	23 (14.3)*	28 (5.6)
21-40	11 (3.2)	23 (14.3)*	34 (6.8)
41-65	47 (13.8)	40 (24.8)	87 (17.4)
66-85	192 (56.5)*	56 (34.8)	248 (49.5)
>85	74 (21.8)*	15 (9.3)	89 (17.8)
desconocida	11 (3.2)	4 (2.5)	15 (3.0)
TOTAL	340 (100)	161 (100)	501

\* ( $p < 0.05$ )

TABLA IX.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO ASOCIADOS

FACTOR DE RIESGO	Nº PACIENTES	FRECUENCIA (%)
MENOR MOVILIZACIÓN Ó INMOVILIZACIÓN	215	42,8
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	166	33,1
DIABETES MELLITUS	90	18,8
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	62	12,4
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	44	8,8
ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL	31	6,2
NEOPLASIAS	21	4,2
FIBRILACIÓN AURICULAR	21	4,2
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	11	2,1
SÍNDROME NEFRÓTICO	11	2,2
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (TVP y/o TEP)	9	1,8
INFARTO AGUDO MIOCARDIO	8	1,6
OBESIDAD	6	1,1

TABLA X.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL  
NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO (NFR) Y EL SEXO

NFR	SEXO		TOTAL (n, %)
	MUJERES (n, %)	HOMBRES (n, %)	
0	128 (37.6)	85 (52.8)*	213 (42.5)
1	114 (33.5)	37 (23)	151 (30.1)
2	73 (21.5)	26 (16.1)	99 (19.8)
3	20 (5.9)	5 (3.1)	25 (5.0)
4	5 (1.5)	3 (1.9)	8 (1.6)
5	0 (0)	4 (2.5)	4 (0.8)
6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.6)
TOTAL	340 (100)	161 (100)	501

\* (p < 0.05)

TABLA XI.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE HABÍAN SUFRIDO ACCIDENTE DE TRÁFICO, SEGÚN LA EDAD (AÑOS) Y EL SEXO

EDAD	SEXO		TOTAL (n, %)
	MUJERES	HOMBRES	
0-20	0	8 *	8 (42,1)
21-40	1	5 *	6 (31,6)
41-65	3	1	4 (21,1)
66-85	1	0	1 (5,3)
TOTAL	5	14	19 (100)

\* (p < 0.05)

TABLA XII: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO	Nº PACIENTES	FRECUENCIA (%)
FRACTURA DE CADERA	395	78.8
Patológica	9	
No patológica	386	
LUXACION DE CADERA	9	1.8
Patológica	1	
No patológica	8	
FRACTURA + LUXACION	3	0.6
OTRAS	94	18.7
Coxartrosis	52	
Movilización prótesis	22	
Necrosis aséptica de cadera	12	
Epifisiolisis	3	
Epondilitis anquilosante	2	
Protusión clavos	2	
Quiste óseo	1	
TOTAL	501	100



TABLA XIII: DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

COMPLICACIONES	Nº PACIENTES	FRECUENCIA (%)
INFECCIONES	22	4,4
HEMORRAGIA	11	2,1
EXITUS	8	1,5
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	7	1,4
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	5	1,0
OTRAS:	30	8,3
Cardíacas: bloqueo A-V, insuficiencia cardíaca, etc		
Hematológicas: leucemia mieloide aguda, anemia, etc		
Respiratorias: bronquitis disneizante, neumonía, etc		
Renales: insuficiencia renal aguda		
Cardiovascular: isquemia arterial aguda, necrosis dedos, etc		
Sistema Nervioso Central: demencia		
Otros: obstrucción intestinal, migración tallos ender, etc		
TOTAL	83	16,75

TABLA XIV.: MOTIVO DE REINGRESO DE LOS PACIENTES

MOTIVO	PACIENTES (n)	FRECUENCIA (%)
TRAUMATOLÓGICOS	16	
Fractura otra cadera	1	3.3
Movilización prótesis	5	16.7
Protusión clavos	5	16.7
Sustitución otra cadera	2	6.7
Sustitución total misma cadera	2	6.7
Pseudoartrosis	1	3.3
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	4	13.2
HEMORRAGIA DIGESTIVA	2	6.7
LEUCEMIA MIELOIDE	1	3.3
ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO	1	3.3
LEUCOENCEFALOPATIA ISQUÉMICA	1	3.3
AMPUTACIÓN DEDOS PIE	2	6.7
INSUFICIENCIA VENOSA	2	6.7
INFECCIÓN URINARIA	1	3.3
TOTAL	30	100

**TABLA XV.: DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES TRAS EL  
 POSTOPERATORIO INMEDIATO Y TRAS EL REINGRESO  
 HOSPITALARIO**

COMPLICACIONES	INMEDIATAS (n, %)	REINGRESO (n, %)	TOTAL (n, %)
TVP	5 (1.0)	2 (0.4)	7 (1.4)
TEP	7 (1.4)	4 (0.8)	11 (2.2)
EXITUS TOTALES	8 (1.6)	5 (1.0)	13 (2.6)
EXITUS POR TEP	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (1.0)

TABLA XVI: DISTRIBUCIÓN DE LOS EXITUS TOTALES, SEGÚN  
LA EDAD (AÑOS) Y EL SEXO

GRUPOS DE EDAD	SEXO		TOTAL
	MUJERES	HOMBRES	
0-20	0	0	0
21-40	0	0	0
41-65	0	1	1
66-85	5	3	8
>85	3	1	4
TOTAL	8	5	13

sin significación estadística

**TABLA XVII.: DISTRIBUCIÓN DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO Y LOS GRUPOS DE EDAD**

	POBLACION TOTAL (n, %)	SI PROFILAXIS (n, %)	NO PROFILAXIS (n, %)
<b>SEXO</b>			
Mujer	336 (68.15)	315 (70)	21 (48,8)
Hombre	157 (31.85)	135 (30)	22 (51,2)
	493 (100)	450 (100)	43 (100)
<b>GRUPOS DE EDAD</b>			
0-20	28 (5,6)	14 (3,1)	14 (32,6)
20-40	34 (6,8)	32 (7,1)	2 (4,7)
41-65	87 (17,6)	80 (17,8)	7 (16,3)
66-85	244 (49,5)	228 (50,7)	16 (37,2)
>85	85 (17,8)	81 (18)	4 (9,3)
Desconocida	15 (3)	15 (3,3)	0 (0)
<b>TOTAL</b>	<b>493 (100)</b>	<b>450 (100)</b>	<b>43 (100)</b>

Sin significación estadística

**TABLA XVIII.: DISTRIBUCIÓN DE LA PROFILAXIS  
TROMBOEMBÓLICA EN LOS PACIENTES, SEGÚN GRUPOS DE EDAD  
(AÑOS) Y SEXO**

GRUPOS DE EDAD	POBLACION TOTAL n (%) Mujeres, Hombres	SI PROFILAXIS n (%) Mujeres, Hombres	NO PROFILAXIS n (%) Mujeres, Hombres
0-20	28 (100) 5(17.8), 23(82.1)	14 (50) 1(7.2), 13(92.8)	14 (50) 4(28.5), 10(72.4)
21-40	34 (100) 11(32.3), 23(67.7)	32 (68.7) 10(31.3), 22(68.7)	2 (31.3) 1(50), 1 (50)
41-65	87 (100) 47(54), 40(46)	80 (91.9) 44 (55), 36(45)	7 (8.1) 3(42.7), 4(57.3)
66-85	244 (100) 191(78.2), 53(21.7)	228 (93.4) 180(78.9) 48(21.1)	16 (6.5) 11(68.7), 5(31.3)
>85	85 (100) 71(83.5), 14(16.5)	81 (95.3) 69(85.2), 12(14.8)	4 (4.7) 2(50), 2(50)

Sin significación estadística

**TABLA XIX: DISTRIBUCIÓN DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LOS PACIENTES, SEGÚN EL NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO (NFR)**

<b>NFR</b>	<b>POBLACION TOTAL n (%)</b>	<b>SI PROFILAXIS n (%)*</b>	<b>NO PROFILAXIS n (%)</b>
<b>0</b>	210	187 (89.0)	23 (10.9)
<b>1</b>	147	135 (91.8)	12 (8.2)
<b>2</b>	98	94 (95.9)	4 (4.1)
<b>3</b>	25	22 (88.0)	3 (12.0)
<b>4</b>	8	8 (100)	0
<b>5</b>	4	3 (75.0)	1 (25.0)
<b>6</b>	0	0	0
<b>7</b>	1	1 (100)	0

\*  $p < 0.001$

TABLA XX.: DISTRIBUCIÓN DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA  
SEGÚN EDAD, FÁRMACO, DOSIS Y TIEMPO DE LA MISMA

PROFILAXIS, n (%)	FÁRMACO n (%)	DOSIS n (%)	TIEMPO n (%)
HBPM 367, (81.5)	Enoxaparina 126, (28) . < 21 años: 0 . Adultos:126(100)	20 mg, 3(0.7) 40mg, 123(27.3)	≥días, 26 (5.8) <21días, 5 (1.1) desconocido 95 (21.1)
	nadroparina 241, (53.5) . <21años 6, (2.4) . adultos 235(97.5)	0.3ml, 186(41.3) 0.4ml, 52(11.5) 0.6ml, 2 (0.4) 0.25ml, 1(0.2)	≥21días, 99 (22) <21días, 15 (3.3) desconocido, 127 (28.2)
ANTICOAGULANTES ORALES, 1 (0.2)	Warfarina, 1(0.2)		
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, 82 (18.3)	Sulodexida, 38(8.2) AAS, 26 (5.8) . <21 años:7 trifusal, 19 (4.2) . <21 años:1		
TOTAL 450(100)			

HBPM: heparinas de bajo peso molecular  
AAS: Acidoacetilsalicílico



TABLA XXI.: DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA PROFILAXIS  
TROMBOEMBÓLICA

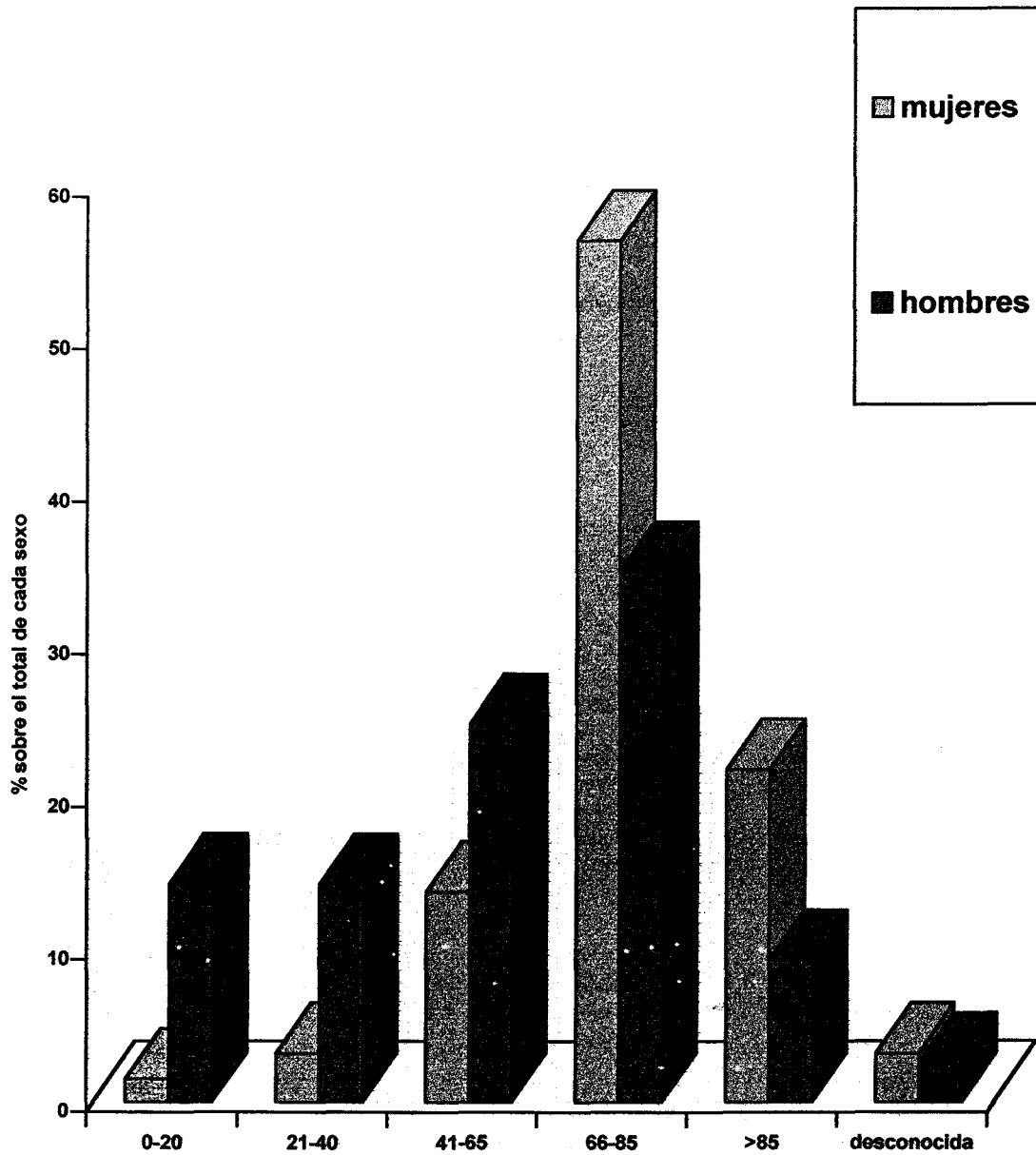
PROFILAXIS	CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN		
	CORRECTA n (%)	INCORRECTA n (%)	DUDOSA n (%)
Enoxaparina en >21 años a dosis y tiempo correctos	25 (65.8)		
Nadroparina en >21 años a dosis y tiempo correctos	12 (31.5)		
warfarina	1 (2.7)		
Enoxaparina en >21 años a dosis correcta sin especificar tiempo			93 (73.2)
Nadroparina en >21 años a dosis correcta sin especificar tiempo			34 (26.8)
Enoxaparina, a dosis y/ o tiempo incorrectos y/ó < 21 años		8 (2.9)	
Nadroparina, a dosis y/o tiempo incorrectos y /ó < 21 años		194 (68)	
Acidoacetilsalicílico		26 (9.1)	
Sulodexida		37 (13)	
Trifusal		19 (6.7)	
nadroparina (0.25 ml)		1 (0.3)	
TOTAL: 450	38 (8.4)	285 (63.3)	127 (28.2)

**TABLA XXII.: DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA SEGÚN EL SEXO, LOS GRUPOS DE EDAD Y LOS FACTORES DE RIESGO (NFR)**

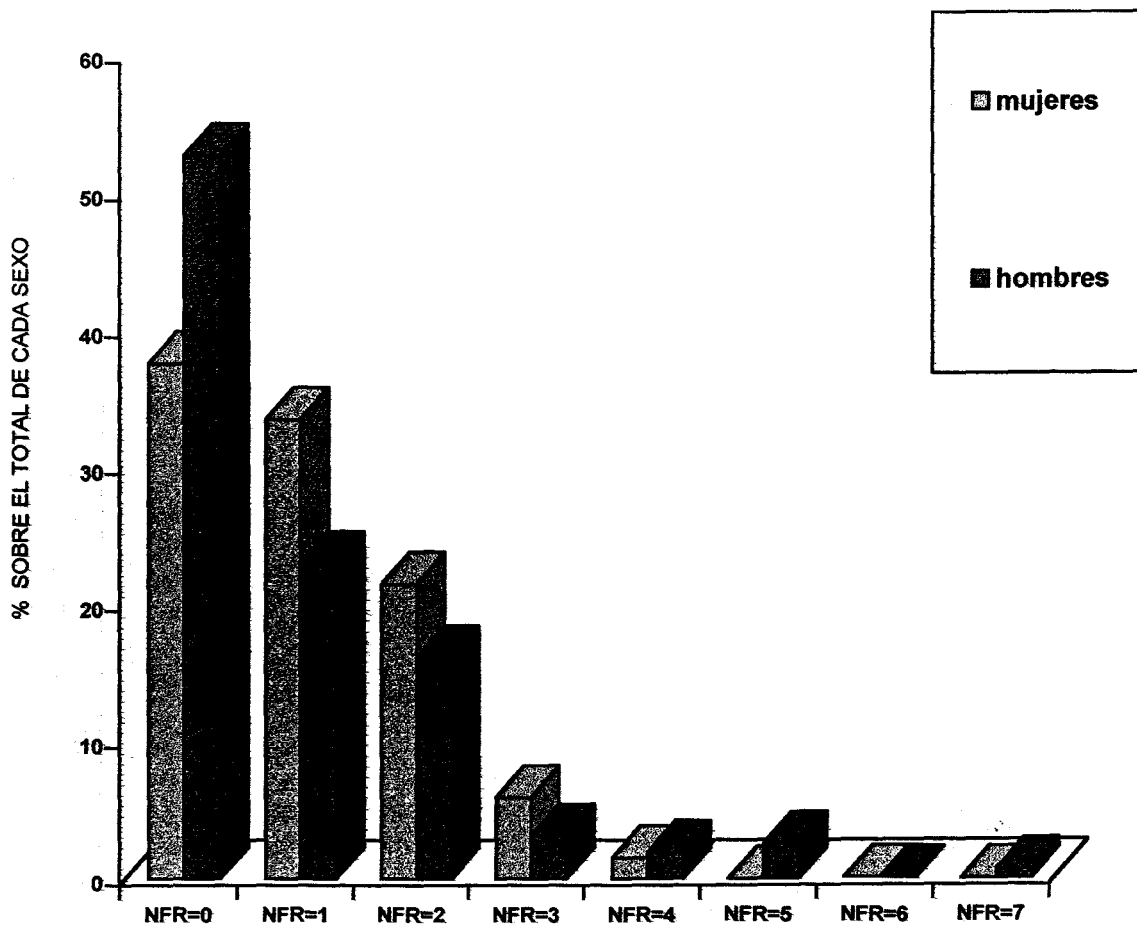
	CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN			TOTAL
	CORRECTA n (%)	INCORRECTA n (%)	DUDOSA n (%)	n (%)
<b>SEXO</b>				
Mujer	22 (57.9)	206 (72.3)	87 (68.5)	315 (70)
Hombre	16 (42.1)	79 (27.7)	40 (31.5)	135 (30)
<b>GRUPOS DE EDAD</b>				
0-20	0	14 (4.9)	0	14 (3.1)
21-40	1 (2.6)	20 (7.1)	11 (8.7)	32 (7.1)
41-65	12 (31.6)	44 (15.4)	24 (18.9)	80 (17.8)
66-85	19 (50)	145 (50.9)	64 (50.4)	228 (50.7)
>85 años	3 (7.9)	52 (18.2)	26 (20.5)	81 (18)
Desconocida	3 (7.9)	10 (3.5)	2 (1.5)	15 (3.3)
<b>TOTAL</b>	<b>38 (8.4)</b>	<b>285 (63.3)</b>	<b>127 (28.2)</b>	<b>450 (100)</b>

TABLA XXIII.: DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA  
PRESCRIPCIÓN SEGÚN SERVICIO PRESCRIPTOR

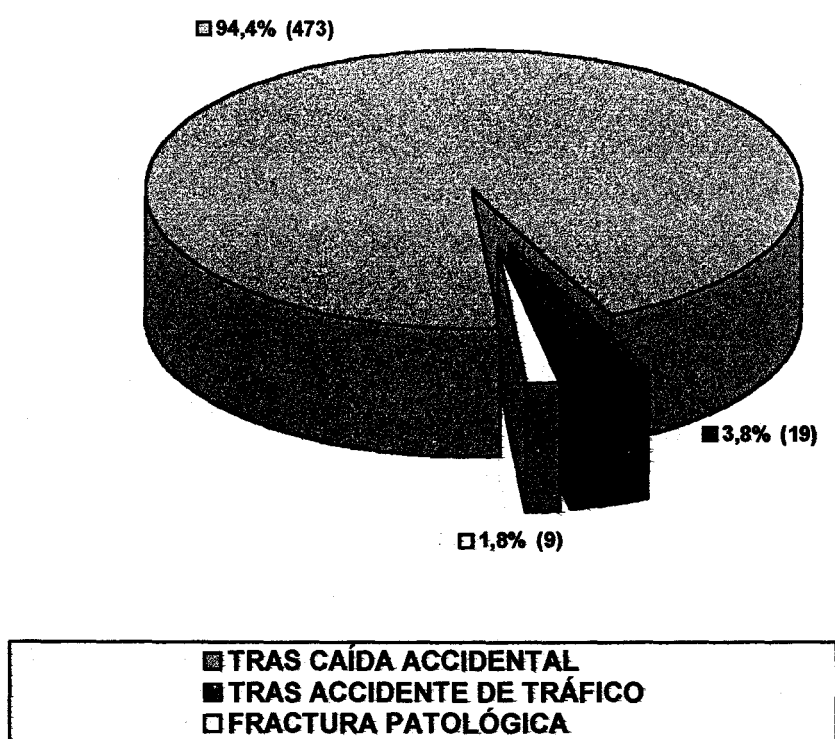
SERVICIO FÁRMACO	C A L I D A D			TOTAL n (%)
	CORRECTA n (%)	INCORRECTA n (%)	DUDOSA n (%)	
A				
. nadroparina	12	131	22	165
. enoxaparina	19	0	13	32
. otros		18		18
total	31 (81.6)	149 (52.3)	35 (27.5)	215 (100)
B				
. nadroparina	0	56	11	67
. enoxaparina	6	8	78	92
. otros		56		56
total	6 (5.8)	120 (42.1)	89 (70.1)	215 (100)
C				
. nadroparina	0	8	1	9
. enoxaparina	0	0	2	2
. otros	1	8		9
total	1 (2.6)	16 (5.6)	3 (2.4)	20 (100)
TOTAL	38 (8.4)	285 (63.3)	127 (28.2)	450 (100)



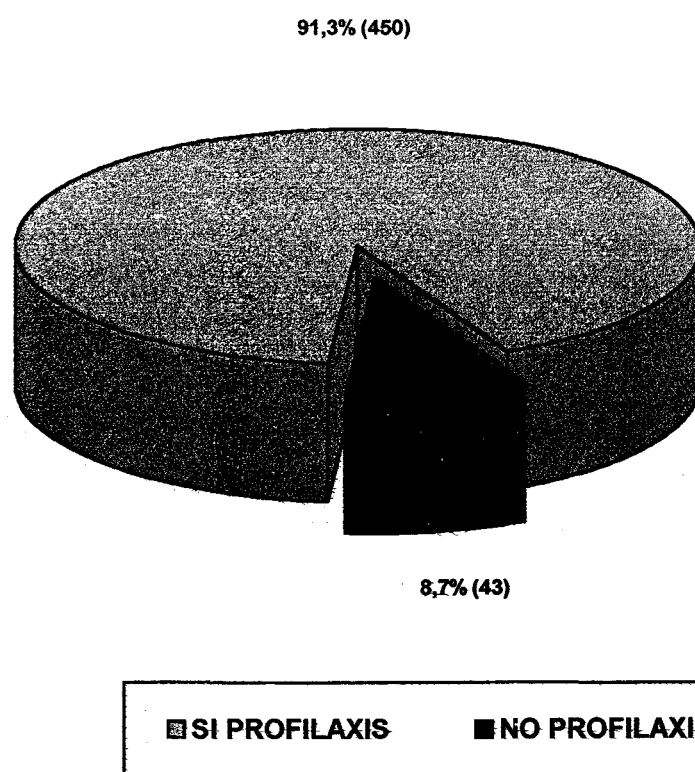
**FIGURA 3.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SEXO Y EDAD (AÑOS)**



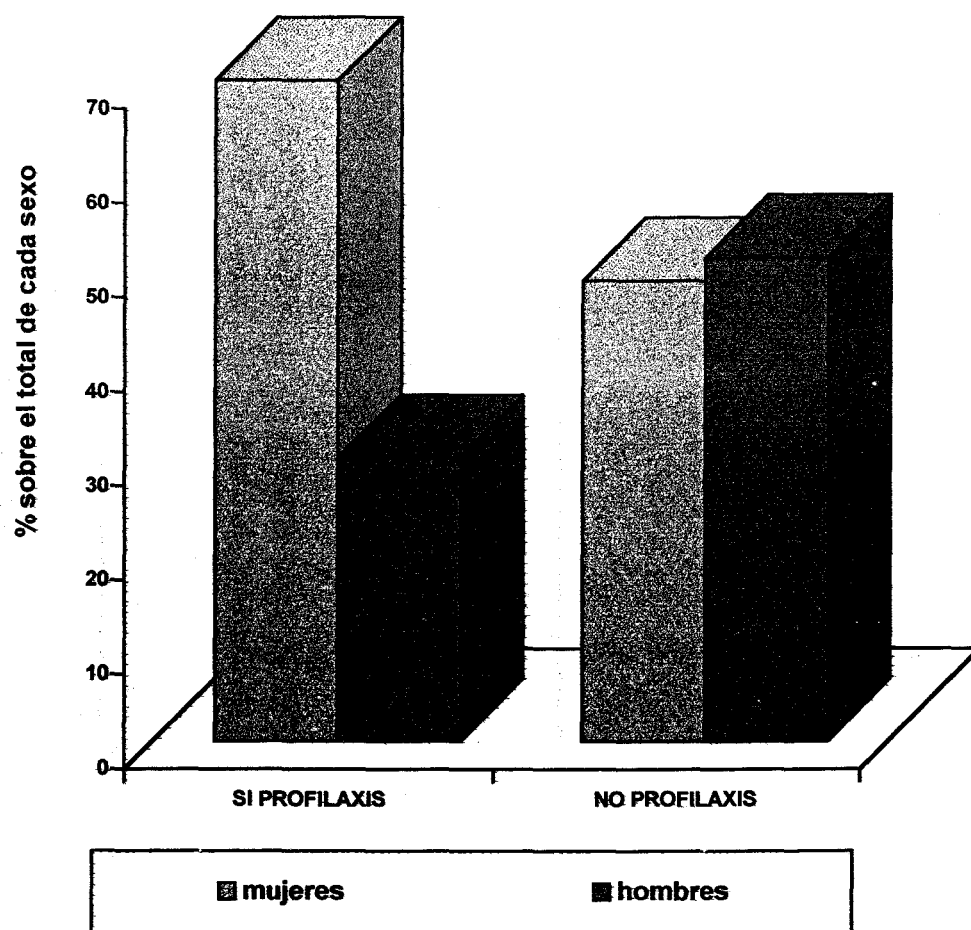
**FIGURA 4: . DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO Y EL NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (NFR)**



**FIGURA 5.: MOTIVOS POR LOS CUALES, LOS PACIENTES SE SOMETIERON A CIRUGIA DE CADERA**

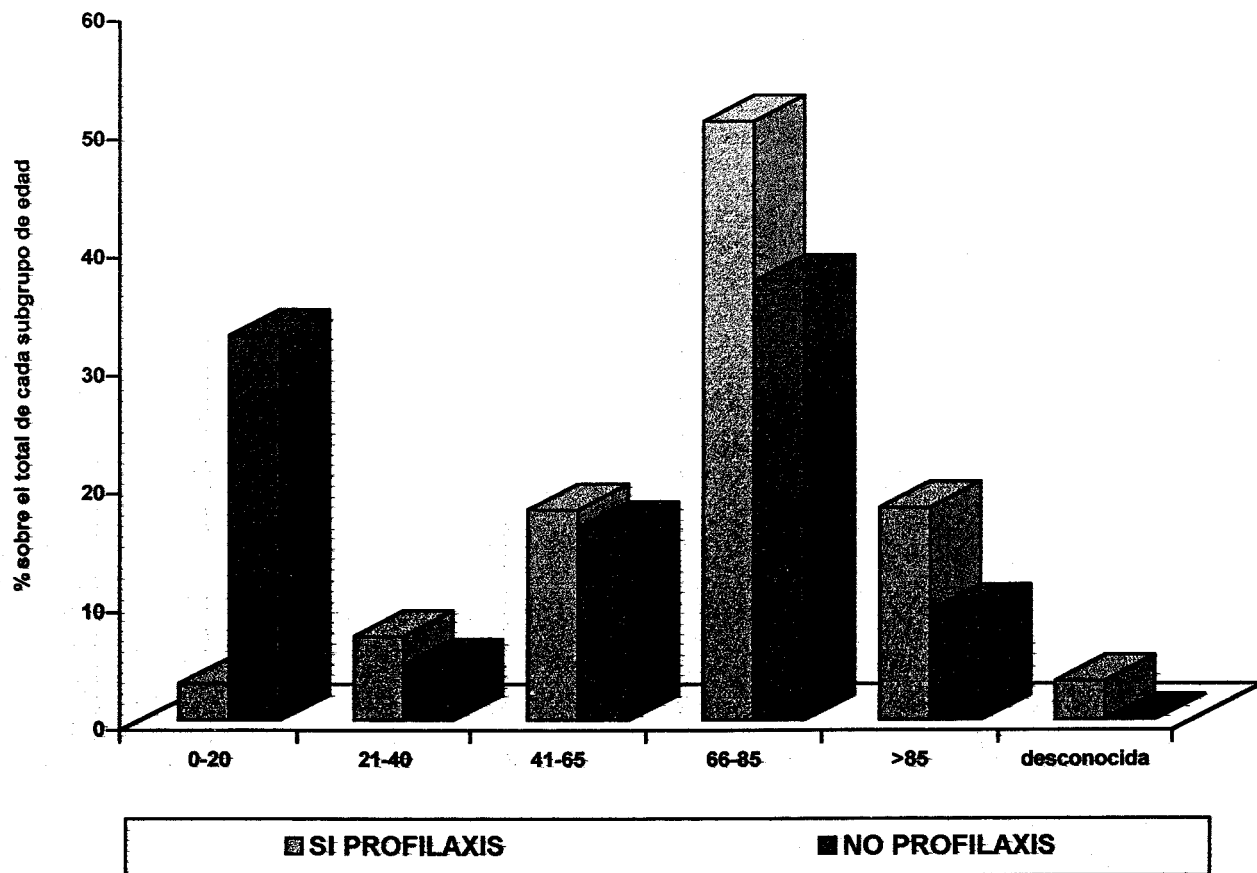


**FIGURA 6.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN INDICACIÓN DE PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA AL ALTA HOSPITALARIA**

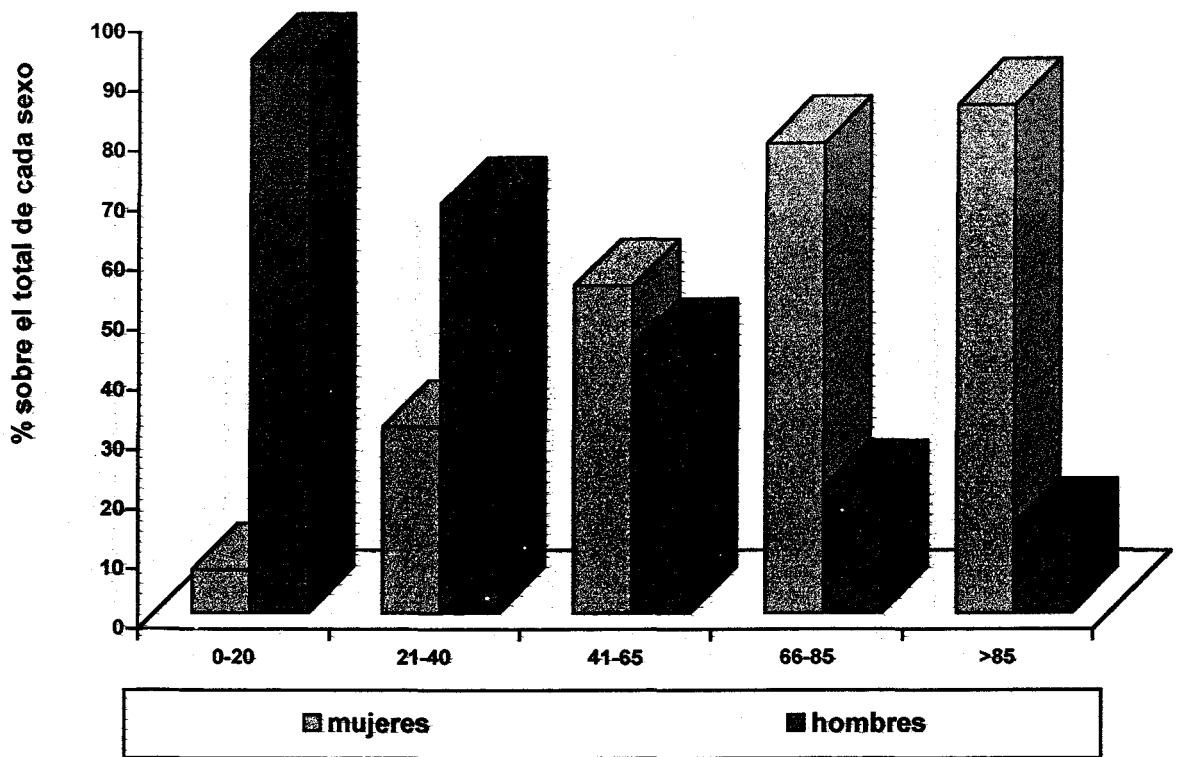


**FIGURA 7. :DISTRIBUCIÓN DE LA INDICACIÓN DE PROFILAXIS  
TROMBOEMBÓLICA SEGÚN EL SEXO**

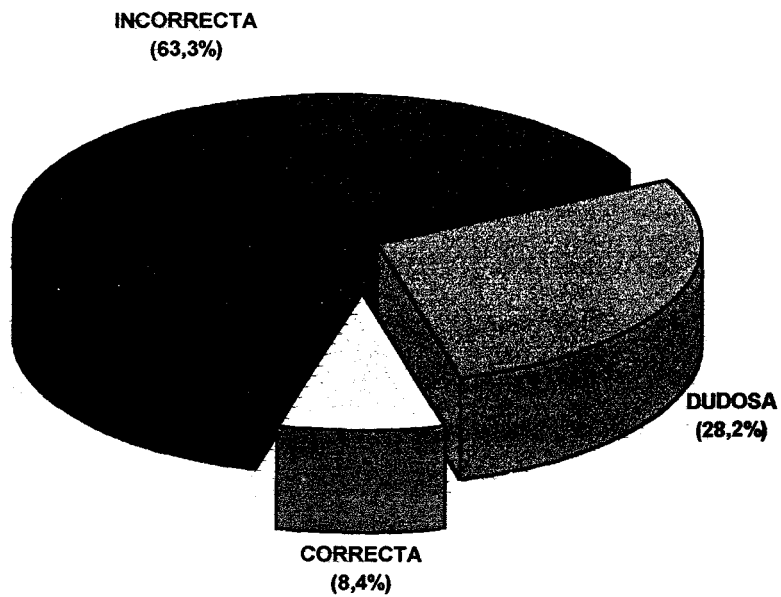




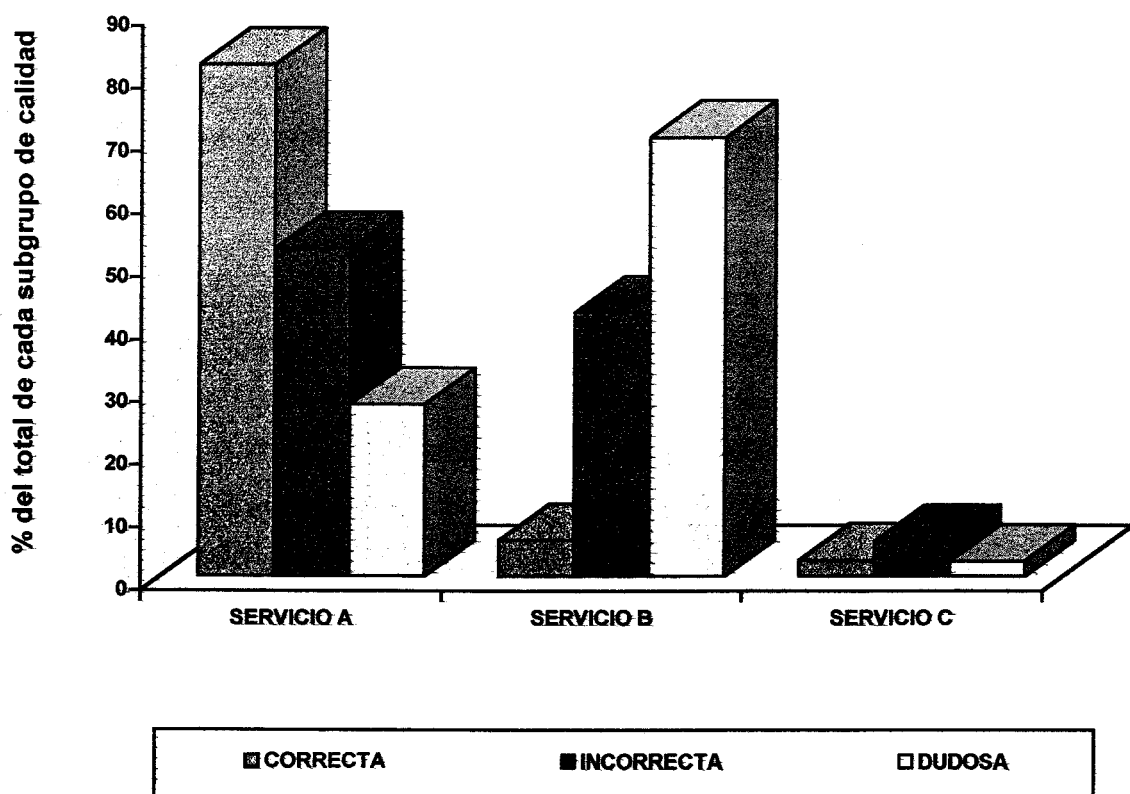
**FIGURA 8. : DISTRIBUCIÓN DE LA INDICACIÓN DE PROFILAXIS  
TROMBOEMBÓLICA SEGÚN LOS GRUPOS DE EDAD**



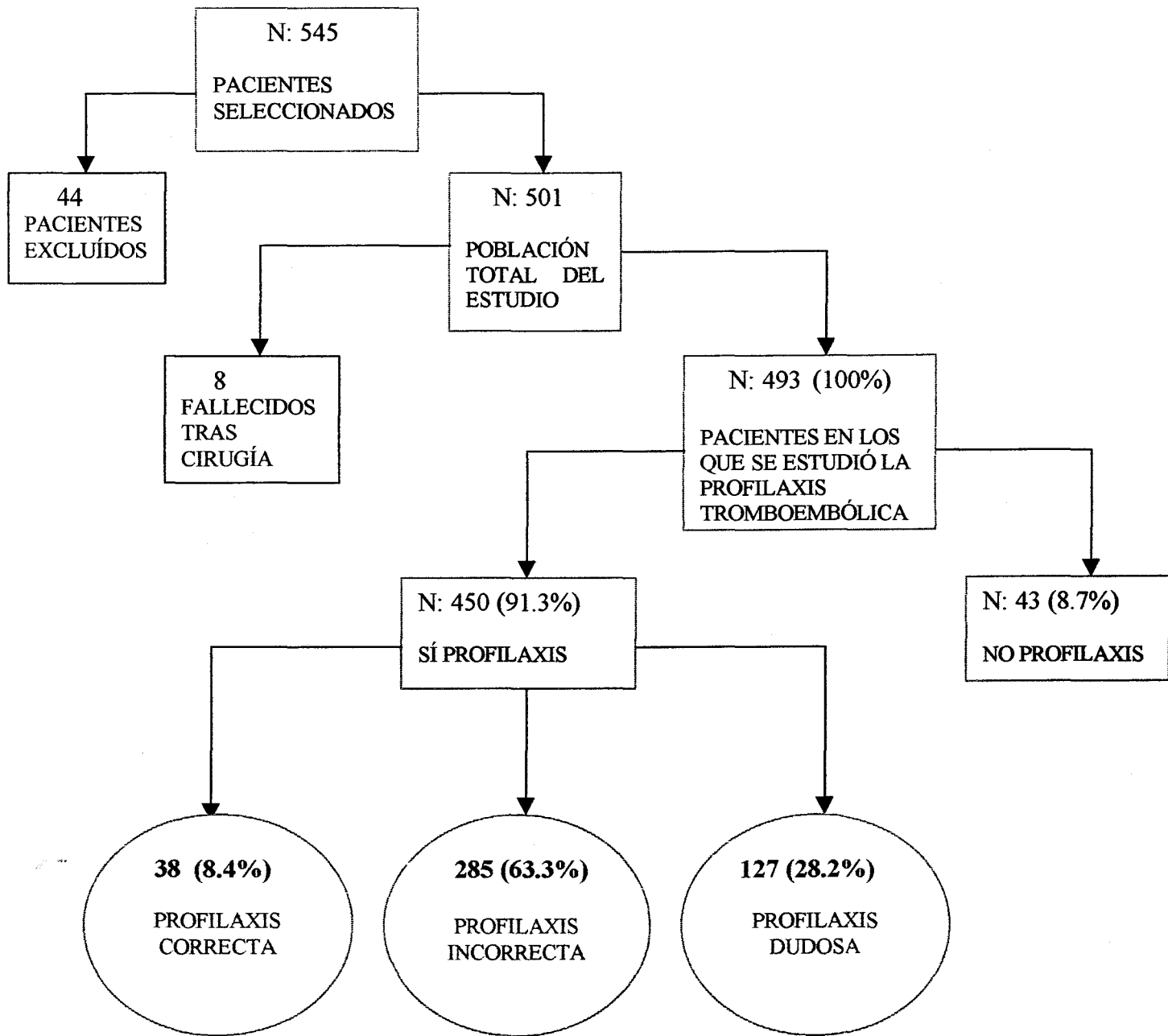
**FIGURA 9.: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON INDICACIÓN DE PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA SEGÚN EL SEXO Y LOS GRUPOS DE EDAD (AÑOS)**



**FIGURA 10.: DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA**



**FIGURA 11.: DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA PROFILAXIS SEGÚN EL SERVICIO PRESCRIPTOR**



**FIGURA 12.: ESQUEMA DEL ESTUDIO**

## V) DISCUSIÓN

La aplicación correcta y sistemática de las medidas profilácticas es mucho más difícil de implantar en la práctica clínica real que las propiamente curativas. También suele ser más difícil objetivar la eficacia de esas medidas profilácticas. En la cirugía de cadera sí ha sido demostrado claramente la reducción de la ETEV en los pacientes intervenidos cuando se realiza profilaxis tromboembólica de forma correcta.

Esto hace suponer que se hubieran realizado frecuentes EUM, hasta hoy, sobre la profilaxis tromboembólica en cirugía de cadera, pero aunque existen algunos<sup>103-108</sup>, no son frecuentes ni específicos sobre tal patología. Así, no hemos encontrado ningún EUM que estudie exclusivamente la profilaxis tromboembólica en la cirugía de cadera como es nuestro caso. En los escasos estudios realizados, se valoraba fundamentalmente los fármacos utilizados, no así las dosis y la duración de la profilaxis. Sin estos datos, tenidos en cuenta en nuestro estudio, resulta difícil una valoración correcta de la calidad de la profilaxis.

En relación a las características de la población estudiada, el tamaño muestral de los pacientes

intervenidos de cirugía de cadera era mucho menor que el estudiado por nosotros. En cuanto a la temporalidad, es metodológicamente más correcto conocer la profilaxis indicada a lo largo de todo un año.

En la búsqueda bibliográfica realizada no hemos encontrado ningún EUM de ámbito local o nacional sobre profilaxis tromboembólica en cirugía de cadera. Si tenemos en cuenta la necesidad de esta profilaxis para realizar una buena praxis médica, los datos de nuestro estudio pueden aportar información al respecto.

Como se esperaba, la población estudiada presenta edad avanzada: casi dos tercios de los pacientes (69.6%) son mayores de 65 años, frente al 12% de la población general andaluza<sup>112</sup>. Así pues, la población de estudio es acorde con los datos epidemiológicos establecidos para esta patología en lo relativo a su elevada incidencia en edades avanzadas. Existe un predominio de mujeres con respecto a los hombres, con una relación alrededor de 2:1, un poco mayor que la estimada en la población general andaluza en estas edades<sup>112</sup>. Existe además una leve influencia del factor sexo, en contra de lo establecido por otros autores, que la relacionan fuertemente con el sexo femenino<sup>113</sup>. Es posible que esa diferencia se explique con la mayor longevidad de las mujeres, apoyando esta opinión el que la incidencia de



fractura de cadera en ambos sexos se va igualando con el envejecimiento<sup>114</sup>.

Si bien en una población de estas características suelen coincidir pluripatologías<sup>115,116</sup>, en la del presente estudio no se recoge ningún factor de riesgo tromboembólico en casi la mitad de la población, y en el resto, la media de tales factores es sólo de 0.96. Aunque no existe una razón aparente que lo explique, a la vista de lo encontrado en otros estudios<sup>116,117</sup> -con una media mucho mayor de factores de riesgo- puede sostenerse que en esta población dichos factores de riesgo están infravalorados. Obviamente, esta circunstancia puede influir negativamente en el uso de una profilaxis tromboembólica de calidad.

El factor de riesgo tromboembólico más frecuentemente encontrado ha sido la movilización reducida (42.8%), secundaria a diferentes patologías relacionadas con la edad (osteoporosis, artrosis, demencia senil, etc); hay que especificar que se registra con más frecuencia en las mujeres. Tras él, la HTA y la DM (asociadas al sexo femenino), y la cardiopatía isquémica y la EPOC (asociadas al masculino). La distribución de frecuencias de los factores de riesgo concuerda con la epidemiológica de estas patologías<sup>115,116,117,118,119</sup>. Llama la atención que la

obesidad, considerada un factor de riesgo de gran relevancia<sup>120</sup>, sólo se ha recogido en la historia de 6 pacientes; ello supondría una sorprendente incidencia del 1.2%, cuando el 13% de la población española mayor de 25 años padece obesidad<sup>121</sup>. Todo apunta a que dicho factor de riesgo no se ha considerado para indicar ó no la profilaxis tromboembólica, ni para su correcta dosificación.

Los factores imputables a la edad avanzada (trastornos de la marcha y del equilibrio, pérdidas de fuerza, de visión, de reflejos, etc) explican que la caída sea la más frecuente (75.4%) causa precipitante de la fractura de cadera<sup>117,120,122</sup>. Los accidentes de tráfico la han causado solamente en el 3.8% de los pacientes y, como era de esperar, con más frecuencia en hombres jóvenes y sin patología aparente.

Tras la cirugía, la incidencia de TVP en los pacientes mayores de 40 años fué del 1.2%, muy baja respecto a la de otros estudios, tanto en los pacientes no sometidos a profilaxis (12-50%)<sup>123,65</sup> como en los que la recibieron (2-13.8%)<sup>124,79,94,95</sup>. Esta reducción puede deberse a que nuestro estudio se ha realizado en condiciones clínicas habituales, sin sistemas preestablecidos para la detección de la TVP; además, el diagnóstico se ha basado en los signos y síntomas

clínicos. Cuando no se establecen esos sistemas sólo se diagnostican el 20% de las TVP<sup>29</sup> por lo que, haciendo una estimación, al presente estudio correspondería una incidencia del 6% de TVP; esa cifra sí está en consonancia con la de los estudios antes citados.

Por otra parte, el 2.2% de los pacientes (todos mayores de 40 años) han presentado TEP tras la cirugía de cadera. Esta cifra es menor que la encontrada en pacientes sin profilaxis tromboembólica (5-10%)<sup>65,71,123</sup>, pero se asemeja a la encontrada entre los que recibieron HBPM (1.2-3%)<sup>65,124</sup>. Como los TEP suelen ser secundarios a las TVP, su incidencia es menor. En nuestro estudio ocurre lo contrario, por lo que se puede sostener la existencia de TVP no diagnosticadas ó asintomáticas.

En relación con los "éxitus", falleció el 2.6% de los pacientes, todos mayores de 40 años (media de 80.7±14 años). El 1% de la población falleció a causa de TEP, cifra menor que la admitida tanto en los pacientes no sometidos a profilaxis tromboembólica (2-7%)<sup>54,65,71,123</sup> como en los que recibieron HBPM (1.2-1.9%)<sup>54,125</sup>. Hay que tener en cuenta que los diagnósticos de TEP mortales pueden estar infravalorados al no practicarse necropsia; de hecho, varios fallecimientos fueron por patologías respiratorias, lo que sugeriría una mayor incidencia de TEP no diagnosticados.

En diferentes consensos<sup>36,54,56,67,128,129,130</sup> se asegura que "en cirugía ortopédica y traumatológica todos los pacientes mayores de edad son de alto riesgo, tanto en las intervenciones de urgencia como en las programadas, y en todos ellos está indicada la profilaxis tromboembólica venosa". Ya que sólo el 5.6% de la población estudiada son menores de 21 años y el 84.7% mayores de 40 -alto riesgo trombótico<sup>54,127</sup>-, el haberse indicado la profilaxis en el 91.3% de los pacientes muestra que cuantitativamente, su indicación ha sido adecuada. Además, dicho porcentaje está muy por encima de lo encontrado en otros estudios<sup>102,103,104,106,126</sup>. Podemos deducir por ello, que los traumatólogos del hospital están sensibilizados del aumento del riesgo de ETEV en estos pacientes, y que conocen la importancia de la profilaxis. Las recomendaciones hechas al respecto desde diferentes tribunas (sociedades y publicaciones científicas, etc) han incrementado la sensibilidad hacia la prevención de la ETEV de estos profesionales.

En el hospital estudiado, ambos servicios la han indicado con una frecuencia similar. En general, se realizó más profilaxis en las mujeres mayores de 40 años, aunque hemos encontrado que la mitad de los menores de 21 años estuvieron sometidos a la profilaxis tromboembólica. La media de edad así como la media de factores de riesgo

fueron más altas en los pacientes que recibieron la profilaxis que en los que no la recibieron. Todos estos datos parecen indicar que, en general, se ha prescrito correctamente la profilaxis tromboembólica, aunque la misma disminuyó paradójicamente en pacientes en los que coincidían varios de estos factores. Particularmente, llama la atención que la obesidad no haya sido tomada en cuenta.

Para efectuar la profilaxis, como ocurre en otros estudios<sup>102,103,106</sup>, las HBPM han sido, y con una alta frecuencia (81.5%), los fármacos más usados; sin embargo, en estudios de años anteriores se emplearon más frecuentemente la heparina cálcica<sup>102</sup> ó los anticoagulantes orales<sup>104</sup>. Nuestro resultado es lógico si se consideran tanto las múltiples publicaciones y consensos recientes<sup>36,54,56,67,128,129,130</sup> como las ventajas que poseen las HBPM<sup>60,61,76-86</sup> sobre otros fármacos usados con el mismo fin. De las HBPM, la nadroparina se indicó casi el doble que la enoxaparina, a diferencia de otros estudios similares<sup>108</sup> en que fue la enoxaparina la más usada. Esta discrepancia puede deberse a una mejor y mayor difusión por parte del laboratorio farmacéutico que comercializa la nadroparina en nuestro hospital.

Aunque en porcentajes pequeños, se han seguido usando antiagregantes para la profilaxis tromboembólica,

sobre todo sulodexida entre las mujeres mayores y AAS entre los hombres jóvenes (el 50% de la profilaxis que se indicó a los menores de 21 años fue AAS); puede interpretarse este hecho como residual de antiguos hábitos de prescripción. Como en algún estudio reciente<sup>105</sup>, no se han utilizado los métodos físicos para la profilaxis, en contra de lo que ocurría en años anteriores en que eran muy usados<sup>103,131</sup>. Esto puede deberse, por un lado, a que se confía en la eficacia de los nuevos fármacos (HBPM) y, por otro, a lo engorroso de la aplicación de los métodos físicos.

En relación a las dosis utilizadas, y en contra de lo esperado según el grado de uso de cada HBPM, la dosis correcta más frecuente correspondió a la enoxaparina (40 mg/s.c./24 h). La nadroparina, con más frecuencia de uso, estuvo generalmente infradosificada. Esto puede deberse a que la información que recibían los médicos que indicaban la profilaxis con nadroparina no era precisa, al no estar bien definida la actividad anti/Xa. En este sentido, ni la bibliografía ni el propio laboratorio que lo comercializa especificaba claramente la dosis adecuada de nadroparina para este uso en estos pacientes. Otra posibilidad sería el desconocimiento de que la cirugía de cadera es un factor de alto riesgo para la ETEV. Por último, la infradosificación de las HBPM puede estar motivada por temor a sus posibles RAM.

En cuanto al tiempo que se ha mantenido la profilaxis tromboembólica con HBPM, en más de la mitad de las indicaciones no consta esta información en las hojas de alta y en casi la tercera parte se prescribió durante 21 ó más días. El porqué de la no inclusión en una proporción tan elevada en las hojas de alta podría deberse a dos razones; bien a que el cirujano delega en el médico de atención primaria la decisión de continuar o no la profilaxis, o bien a que él mismo tomará la decisión en posteriores revisiones hospitalarias. En ese sentido, la búsqueda intencionada de alguna información que confirme esta última hipótesis no la hemos podido confirmar.

En los consensos<sup>36,54,56,67,128,129,130</sup> ya citados, se establece que la profilaxis tromboembólica debe hacerse en todos los pacientes mayores de edad sometidos a cirugía de cadera, mediante el uso de: HNF a dosis individualizadas, ajustadas a control biológico (TTPa entre 1.3-1.5); anticoagulantes orales ajustados a un INR (entre 2-3); ó mejor, HBPM a las dosis profilácticas para pacientes de alto riesgo trombótico (4.000-5.000 U antiXa/24 horas); y todas las pautas deben mantenerse hasta la movilización del paciente. Como en este estudio no se ha seguido la evolución de los pacientes, era imposible valorar el tiempo de profilaxis hasta la

movilización; por esa razón, basándonos en estudios que demuestran que el riesgo trombótico persiste hasta 30 días tras la cirugía de cadera<sup>96-100,111</sup>, es por lo que la profilaxis debe mantenerse al menos ese tiempo.

En nuestros resultados destaca que la utilización de la profilaxis tromboembólica, si bien ha sido mayoritaria y superior a la de estudios previos<sup>102,103,104,106,126</sup>, su calidad ha sido baja. En efecto, la calidad ha sido correcta en sólo el 8.4% de los pacientes que la han recibido. Ello refleja que, si bien se tiene asumida la necesidad de realizar profilaxis tromboembólica en estos pacientes, no se realiza correctamente. No se han podido contrastar estos resultados con los de otros estudios<sup>103-108</sup>, pues en ninguno se analizan conjuntamente todos los parámetros que se han utilizado en éste para valorar la calidad de la profilaxis.

Entre las posibles causas de esta baja incidencia de profilaxis correcta, se pueden apuntar las siguientes:

- . como en cualquier profilaxis, sus efectos se manifiestan a medio ó largo plazo y eso le hace tener menos interés entre los prescriptores
- . existe cierta cautela ante las posibles RAM.
- . los traumatólogos prestan atención preferente a la propia patología de la cadera, limitando su interés



por la profilaxis tromboembólica al momento del ingreso.

La profilaxis correcta, aunque siempre con una incidencia baja, disminuye al aumentar la edad y se hace mínima entre los pacientes muy mayores. Esto parece confirmar la cautela ante posibles RAM, acentuada en los pacientes con más edad y, por ello, con más patologías. La profilaxis correcta se indicó con más frecuencia en los hombres, sin encontrar otra justificación para esta distribución, que eran en general más jóvenes, tenían menos patologías y, por ello, menor posibilidad de aparición de RAM. Estos pacientes correctamente tratados con HBPM, recibieron mayoritariamente enoxaparina. Teniendo en cuenta que se prescribió más nadroparina, cabe pensar que la información sobre ella fuera menor que sobre enoxaparina.

En cuanto a la profilaxis incorrecta, fué la que se prescribió con más frecuencia (en casi los 2/3 tercios de los pacientes), con mayor incidencia en las mujeres de mayor edad. Así, pues, aunque en general se realizó más profilaxis en las mujeres, fué más incorrecta que en los hombres. Ello se debió a que la HBPM más utilizada, la nadroparina, se hizo a dosis y duración menores que los establecidos. Además del temor a las RAM (con más incidencia en los pacientes mayores, y en este estudio,

más frecuentemente mujeres). Otra explicación de la incorrecta profilaxis pudo ser la imprecisión de las dosis de nadroparina que, durante un tiempo, no han estado claramente definidas.

La profilaxis tromboembólica de calidad dudosa se instauró en la cuarta parte de los pacientes que la recibieron. También aquí la enoxaparina fue la HBPM mejor dosificada, aunque no se hizo constar el tiempo en que debía continuarse en las hojas de alta. Ello refuerza la opinión que los traumatólogos se interesan más por la cirugía de cadera que por la profilaxis tromboembólica tras el alta, que consideran de forma no expresa responsabilidad del médico de atención primaria.

En conjunto se ha encontrado una mínima protección frente a la ETEV en los pacientes sometidos a cirugía de cadera en el hospital de estudio. Está directamente relacionada con los médicos prescriptores de la profilaxis tromboembólica, que aún usándola de forma generalizada, fué de baja calidad.

Se observa que en los Servicios analizados se han infradosificado la nadroparina; al ser éste el fármaco más utilizado, provoca una alta incidencia de profilaxis incorrecta. No obstante, los médicos del Servicio A realizaron una profilaxis de mejor calidad que los del

servicio B y, además, cumplieron en mayor número las hojas de alta. Esta diferencia es difícil de interpretar, puesto que teóricamente todos los médicos reciben la misma información.

## **VI) CONCLUSIONES**

- 1° En la población estudiada, la indicación de cirugía de cadera se relaciona con la edad y con el sexo femenino.
- 2° Los factores de riesgo tromboembólico no fueron adecuadamente valorados por los cirujanos traumatólogos.
- 3° Estos profesionales conocen el riesgo tromboembólico de la cirugía de cadera, así como la conveniencia de su profilaxis.
- 4° La información sobre la profilaxis tromboembólica dirigida al médico de atención primaria, suele ser insuficiente.
- 5°. Aunque la profilaxis tromboembólica se ha indicado de forma generalizada, su calidad fué baja.
- 6° Las causas más importantes de esa baja calidad fueron el uso de dosis bajas de HBPM y la ausencia de especificación de la duración del tratamiento.

- 7° La profilaxis tromboembólica se efectúa mayoritariamente con HBPM.
- 8° Se constata el abandono de las HNF y de las medidas físicas para dicha profilaxis.
- 9° Destacan la persistencia y la alta frecuencia del uso exclusivo de los antiagregantes plaquetarios para la profilaxis tromboembólica.
- 10° La enoxaparina se ha usado en menos ocasiones pero a dosis más correctas, mientras que la nadroparina, más prescrita, estuvo infradosificada
- 11° Entre los Servicios quirúrgicos existen claras diferencias de la calidad de la profilaxis tromboembólica que indican.
- 12° Son convenientes estrategias encaminadas a la optimización de la calidad de la profilaxis tromboembólica.

## **VII) RESUMEN**

### **Planteamiento**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad clínica potencialmente grave, frecuente y de gran trascendencia social, debido a la elevada morbimortalidad de sus complicaciones, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Es una complicación frecuente en la cirugía general. En la cirugía de cadera se añaden además, otros factores trombogénicos. Se sabe que el 12% de los pacientes sometidos a cirugía de cadera presentarán TVP proximal, y la mitad de ellos, sufrirán TEP, con una mortalidad del 3%. Ello hace necesaria una profilaxis correcta de la ETE en estos pacientes. Igualmente, es de interés la realización de estudios de utilización de la profilaxis tromboembólica en los pacientes sometidos a cirugía de cadera, como el efectuado en la presente Tesis Doctoral.

### **Objetivos**

Conocer el uso de dicha profilaxis, no sólo cuantitativamente, sino también su calidad, así como



identificar los factores que la determinan.

### **Población y métodos**

El estudio realizado ha sido descriptivo, retrospectivo, transversal y del tipo indicación-prescripción. La población la forman todos los pacientes (n=501) que fueron sometidos a cirugía de cadera en el Hospital Universitario Virgen Macarena durante 1 año (1.6.1.997-31.5.1.998). Se confeccionó una hoja de recogida de datos, extrayendo la información de las historias clínicas y, sobre todo, de las hojas de alta. Se estudiaron tres variables principales: indicación o no de la profilaxis tromboembólica, tipo de profilaxis indicada (edad del paciente, fármaco utilizado, dosis aplicadas y tiempo de uso) y calidad de dicha profilaxis (según consensos nacionales e internacionales). Para el análisis de los datos obtenidos se han utilizado los tests estadísticos: Chi cuadrado de Person , con corrección de Yates si fue preciso y prueba exacta de Fisher. Se realizó una búsqueda bibliográfica informatizada a través de Medline, así como una búsqueda manual a través de Index Medicus. Como palabras clave se utilizaron: drug utilization heparina, deep vein thrombosis, molecular weight heparin, prophylaxis orthopedic surgery, thromboembolis, thromboembolic prophylaxis, thromboprophylaxis, total hip replacement

surgery.

### **Resultados**

La población de estudio presentó una edad media de  $68.8 \pm 21$  años, así como una proporción significativamente mayor de mujeres (67.9%). Asimismo, se encontró una media de factores de riesgo muy baja (0.97). Destaca el alto uso de la profilaxis tromboembólica (91.3% de la población), que se realizó mayoritariamente (81.5%) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), sobre todo, con nadroparina. Se han seguido usando antiagregantes plaquetarios (18.3%) y ningún método mecánico. La dosis más indicada fue 0.3 ml/24 h/sc de nadroparina (41.3% de las prescripciones de HBPM), seguida de 40 mg/24 h/sc de enoxaparina (27.3%). Asimismo, el tiempo durante el cual se prolongó la profilaxis fue desconocido en casi la mitad de las prescripciones (49.3%).

### **Discusión**

Al comparar estos resultados con lo establecido en los consensos nacionales e internacionales, destaca: el elevado número de casos en que se realizó incorrectamente la profilaxis tromboembólica (63.3%); la calidad fue dudosa en el 28.2%, al no conocerse el tiempo de profilaxis; y tan sólo en el 8.4% de las prescripciones,

la calidad fue correcta. Entre los dos Servicios quirúrgicos del hospital hubo una clara diferencia en la calidad de la profilaxis que prescribieron. Entre los factores determinantes de esta baja calidad de la profilaxis, destaca: la infradosificación de nadroparina, posiblemente por la existencia de cierta cautela ante las posibles reacciones adversas medicamentosas (RAM); la ausencia de especificación de la duración del tratamiento, y la persistencia en el uso de fármacos (antiagregantes) para una indicación inadecuada. Posiblemente los traumatólogos prescriptores presentan menos interés por la profilaxis al manifestarse los efectos a medio o largo plazo, y prestan atención preferente a la propia patología de cadera, limitando su interés por la profilaxis al momento del ingreso.

### **Conclusiones**

En el hospital estudiado, la profilaxis tromboembólica se indicó de forma generalizada, demostrativo que los cirujanos traumatólogos conocen el riesgo de ETEV de la cirugía de cadera y la conveniencia de su prevención. A pesar de ello, su calidad ha resultado ser muy baja. Son convenientes estrategias encaminadas a la optimización de la calidad de la profilaxis tromboembólica.

## VIII) BIBLIOGRAFÍA

1. PORTA MS, HARTZEMA AC. The contribution of epidemiology to the study of drugs. Drug Intell Clin. Pharm. 1984; 21:739-740
2. LAPORTE JR, TOGNONI G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Ed. Cient. y Técnicas, S.A. Barcelona 1993; 1-15
3. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. International drug monitoring: the role of national centres. Tech. Rep. Ser n° 498 Ginebra OMS 1.972
4. LAPORTE JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacología. Ed. Méd. Clínica 1.988; 92:536-538
5. CAPELLÁ, D. Farmacovigilancia en Atención Primaria. Rev. Farmacol. Clín. 1990; 2(7):29-31
6. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos n° 615 Ginebra. OMS 1977

7. GARCÍA IÑIESTA A. Estudios de Utilización de Medicamentos. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Insalud. Madrid 1.988
8. SERRADELL J, BJORNSON DC, HARTZEMA AG. Drug utilization study methodologies: National and International Perspectives. Drug Intell Clin Pharmac 1987; 21:994-1001
9. RAWSON NSB, D'ARCY C. Validity and Reliability: idealism and reality in the use of Computerized Health Care Databases for Pharmacoepidemiological Research Post Marketin Surveillance 1991; 5:31-55
10. La investigación sobre la utilización de medicamentos en Atención Primaria en revistas nacionales 1.991; 8 (11):934
11. MARTÍN ARIAS LH. Estudios de utilización de medicamentos. En: CARVAJAL GARCIA-PANDO A. Farmacoepidemiología. Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid. 1.993; 34-47.
12. Selección de Medicamentos en Atención Primaria. I jornades sobre utilizatió de medicaments en l'atenció primaria: situació actual y alternatives. Bellvitge 9-11 febrero 1.989

13. GENÉ BADÍA J, FONT POUS, M. Utilización de los medicamentos. En: MARTÍN ZURRO A., CANO J.F. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Doyma Libros, S.A. 3ª ed. Barcelona 1994; 220:223
14. GÓMEZ LAFÓN A, LOBATO CASADO I. Evolución de las bases de datos de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Inf. Ter Secur Soc. 1987; 11: 229-233
15. Nordic Council on Medicines 1981-1983. Uppsala. NLN Publicaciones N, 14, 15 16. 1986
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1990.
17. Nordic Council on Medicines 1975-1977 . Uppsala. I y II. 1979
18. LAPORTE J.R., PORTA M., CAPELLÁ D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. Br. J. Clín. Pharmac. 1983; 16: 301-304
19. Selección y uso de medicamentos esenciales. Serie de

- informes técnicos nº 615, 641, 685, 722, 770 y 796. OMS. Ginebra; 1977, 1979, 1983, 1985, 1988, 1990, 1992
20. GERVÁS JJ. Análisis de los factores que inducen la prescripción. *Farm. Clín.* 1989; 6:588-594
  21. GARCÍA ALONSO F. Uso racional de los medicamentos. *Med. Clín.* 1990; 94:628-632
  22. OLALLA JF, GERVÁS JJ. Relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios. *Gaceta Sanitaria* 1989; 3:389-391
  23. CARDONA H, ORTEGA JM, SERRANO P. El cumplimiento terapéutico en atención primaria. *Rev. Farmacol Clín Exp* 1990; 7 (2):41-45
  24. PRADOS JA. Importancia de la relación médico-enfermo y la entrevista clínica en el cumplimiento del tratamiento. *Inf Ter Sistema Nacional Salud* 1992; 16:209-216
  25. RIED LD, HORN JR, MCKENNA DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reaction: a metaanalysis. *The Drug Monit* 1990; 12:72-78



26. ALLOZA JL. Bases de la auditoría terapéutica. Med. Clin. 1984; 82:170-175
27. RUCKER TD. Drug utilization review: Guidelines for program development. En: ALLOZA JL. Clinical and Social Pharmacology Postmarketing Period. Aulendorf. Ed. Cantor, 1985; 57-66
28. IBÁÑEZ ESQUEMBRE V. Enfermedad tromboembólica. Formación médica continuada. En: FOMECO. Ed. Méd. Internacional, S.A. Madrid. 1966; 2º(4):69-76
29. HAANS S, FLOSBACH CW. Prevención del tromboembolismo postquirúrgico con enoxaparina en cirugía general. Seminars in thrombosis and hemostasis 1993; 19, supl.1
30. DESCARREGA R, FANDOS JM. Enfermedad tromboembólica venosa en atención primaria. Thrombus. Barcelona 1995; 1:3-4
31. VIDAL PLÁ R. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Manuales Separ. Madrid; 2:9-18
32. DALY, W. Enfermedades vasculares del pulmón. En:

- STEIN, HAY H. Medicina Interna I. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1.985; 376-381
33. MOSER KM. Venous Thromboembolism. Am. Rev. Resp. Dis. 1990 ;141:235-249
34. NICOLAIDES AN. Prevención del Tromboembolismo Pulmonar. Arch. Ciruj. Vasc. 1994; 3:131-135
35. GARCÍA M, CANDÁS MA, SIMÓ RM. Características e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular. Revista SEFH. 1990; 14(3):109-113
36. EUROPEAN CONSENSUS STATEMENT. Prevention of venous thromboembolism. Int. Angiology 1992; 11 (3):151-159
37. COON WW. Venous Thromboembolism. Prevalence, risk factors and prevention. Clin. Chest. Méd. 1984; 5:391-401
38. EL MANUAL MERK. Mosby Doyma Libros 9ª ed. Barcelona 1.992; 649-650 y 1332-1345
39. CREAGER MA, DZAU VJ. Enfermedades vasculares de las extremidades. En: HARRISON. Principios de Medicina Interna I, 12ª ed. Interamericana McGrawhill 1991; 1185-1187

40. LOBO BERISTAIN, J.L. Etiopatogenia de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Manuales Separ Madrid 1966; (2):19-31
41. GÓMEZ ALONSO A, LOZANO SÁNCHEZ F. Enfermedad tromboembólica venosa (1). Egraf S.A. Madrid 1991
42. PERRIN M, BOLOT E. La phlébographie poplitea dynamique. Phlébologie. 1988; 41:429-440
43. EVANS AJ, SOSTMAN HS et al. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imagin with contrast venography AJR. 1993; 161:131-135
44. GEORGE G. Magnetic Resonance angiography of systemic thoracic and abdominal veins. MRI Clinics of North America, 1993; Vol I, 2:281-294
45. SIGEL B. Examination of lower extremity veins by Doppler ultrasound in Aburahma, AF: current noninvasive vascular diagnosis. PSG Publishing Co., 1988
46. LENSING A, PRANDONI P. Detection of deep vein thrombosis by real time B mode ultrasonography. N.

Engl. J. Med. 1989; 30:342-345

47. O'DONELL JA. Impedance plethysmography: noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis and arterial insufficiency Am. Surg. 1983; 26-30
48. GARCÍA FRADE LJ. Heparinas de bajo peso molecular: eficacia y seguridad. Servicio de Hematología Hospital del Río Hortega. Revista Clínica Española Valladolid 1994; 194:442-448
49. ROCHA E, PÁRAMO JA y SARRÁ J. Heparinas de bajo peso molecular. Med Clin Barcelona. 1993; 100:620-627
50. COLLIGNON F, FRYDMAN A, CAPLAIN H, OZOUX ML, LE ROUX Y, BOUTHIER J. et al. Institut de Biopharmacie, Department of Biodynamics. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins -Dalteparin, Enoxaparin and Nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). Thrombosis and Haemostasis Stuttgart. 1995; 73 (4):630-640
51. FAREED J, WALENGA JM, HOPPENSTEADT D, HUAN X, RACANELLI A. Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low-molecular-weight

- heparins. Departaments of pathology. Loyola University Medical Central. Haemostasis 1.988; supl. 3 (18):3-15
52. FAREED J. Les fractions d'héparine de faible poids moléculaire. Étude comparative préclinique de quelques paramètres. Journal des Maladies Vasculaires. Paris 1987; 12:59-63
53. SAMAMA Meyer-Michel. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique. La Rue du praticien. Paris. 1996; 46:1245-1253
54. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Comité Redacción de Protocolos (1) Medicina Clínica Barcelona. 1994; 103:222-228
55. TRUBESTEIN BRECHT TH. Fibrinolytic therapy with streptolinase and urokinase in deep vein thrombosis. Haemostasis 1984; 14:80
56. Thrombolytic Therapy in Thrombosis: A National Institute of Health Consensus Development Conference. Ann. Intern. Med. 1980; 93:41-143
57. WEIMAR W. Specific lysis o fan iliofemoral thrombus

by administration on extrinsic plasminogen activador. Lancet 1981; 2:1018-1020.

58. LOZANO SÁNCHEZ F, GÓMEZ ALONSO A. Enfermedad tromboembólica venosa (2). Egraf S.A. Madrid. 1992
59. LOZANO SÁNCHEZ, F. Las Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de las trombosis venosas. Departamento de Cirugía. Fac. de Medicina. Univ. Salamanca. Rev. Iberoamer. Tromb Hemost 1995; supl 2:28-32
60. LENSING AWA, PRINS MH, DAVIDSON BL, HIRSH J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. Arch Intern Med. 1995; 155:601-607
61. LEVINE M, GENT M, HIRSH J, LECLERC J, ANDERSON D, WEITZ J et al. Comparación entre la administración domiciliaria de heparina de bajo peso molecular y la administración hospitalaria de heparina no fraccionada por trombosis venosa profunda proximal. N. Eng. J. Med. 1996; 334 (11):677-681
62. MCCOWAN TC, FERRIS EJ. Amplatz vena caval filter: clinical experience in 30 patients. AJR 1990; 155:177-181

63. URESANDI ROMERO F. Métodos físicos y farmacológicos de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Manuales Separ. Madrid 1996; (2):45-59
64. SANTORI FS, VITULLO A, STOPPONI M, SANTORI N, GHERA S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Journal of Bone and J Surgery. 1994; 4 (76):579-583.
65. COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S, PETO R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J. Med. 1988; 318:1162-1173
66. CLAGETT GP, REISCH JS. Prevencion of venous thromboembolism ingeneral surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208:227-224
67. National Institute of Health Consensus Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 1986; 256:744-749
68. VILARDELL M, LIMA J, VILLAR M. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no

- quirúrgicos. Servicio de M.I: Hospital Vall d'Hebrón  
Barcelona Rev. Iberoamer Tromb. Hemostasia. 1995;  
8 supl 2:33-39
69. KENNETH K, STEINEWG MD. Caídas en las personas  
mayores. American Family Physician. 1998; 5:11-12
70. LÓPEZ DURÁN L. Traumatología y Ortopedia. Luzán 5,  
S.A. 2ª ed. 1995; 666-699
71. GIL GARAY E, FERNÁNDEZ BAILLO M. Prevención de la  
ETVC en cirugía ortopédica y traumatología. Dep.  
cirugía ortopédica y traumatología. Hospital La Paz.  
Madrid. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia 1995; 8  
supl. 2:11-18
72. LOZANO SANCHEZ FCO. S. Prevencion de la enfermedad  
tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos. Dto.  
De Cirugía. Fac. Medicina. Universidad Salamanca.  
Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia 1995; 8 supl.2:19-  
27 1995
73. RUTLLANT BAÑERES, M. Enfermedad tromboembólica.  
Laboratorios Dr. Esteve, S.A. Barcelona 1976;  
361:380
74. KAKKAR VV, MURRAY WJG, WALTER HL, GELISTER J.,



- MALONE P, JONER D. Treatment of deep vein thrombosis using a low of molecular weight heparine (LMWH) (CY216) -a randomised trial-. Thromb Haemost 1985; 54:35
75. FONTCUBIERTA J, MARTÍNEZ JUBITERO JM, CAIROLS M, ROSENDO A, RUTLLAND ML. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con fracciones de heparina de bajo peso molecular. Resultados preliminares. Sangre 1986; 31:124-128
76. PLANES A, VOHELLE N, MAZAS F, MANSAT C, ZUCMAN J, LANDAIS A et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. Thromb and Haemost. Stuttgart 1988; 60:407-410
77. COLWELL CW, SPIRO TE, TROWBRIDGE AA, MORRIS BA, KWAAN HC, BLAHA JD et al. Use of enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, and Unfractionated Heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. The Journal of Bone and Joint Surgery. January 1994; 1 (76):3-14
78. COLWELL CW and ESPIRO TE. Efficacy and Safety of

enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1995; 319:215-222

79. The German Hip Arthroplasty Trial Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacemtn. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992; 111:110-120
80. ANDERSON D.R., BERNIE M.D., O'BRIEN J, LEVINE MN, ROBERTS R, WELLS, PS et al. Efficay and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern. Med*. 119 1993; 11:1105-1112
81. DRUMMOND M, ARISTIDES M, DAVID L, and FORBES C. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br. J. Surg*. 1994; 81:1742-1746
82. MENZIN J, RICHNER R, HUSE D, COLDITZ GA. and OSTER G. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmacoeconomic evaluation. *The Ann pharmacother* 1994; 28:271-275

83. BERNIE J, O'BRIEN, ANDERSON DS, GOEREE R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med. Assc J.* 1994; 150-157
84. MENZIN J, COLDITZ GA, REGAN MM, RICHNER R, OSTER G. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low doses warfarin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern. Med.* 1995; 155:757-764
85. HULL R, KASKOB G, PINEO G, ROSENBLOOM D, EVANS W., MALLORY T et al. A comparison of subcutaneous low-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *The N Eng Journal of Medicine* Nov 4 1993; 1370-1376
86. RD Heparin Arthroplasty group. RD Heparin Compared with warfarin for Prevention of venous thromboembolic disease following Total Hip or Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* August 1994; 8:1174-1185
87. GALLUS A.S., CADE J.F., MILLS K.W., and MURPHY W. Apparent lack of synergism between heparin and

- dihydroergotamine in prevention of deep vein thrombosis after elective hip replacement: a randomised double-blind trial reported in conjunction with an overview of previous results. *Thrombosis and haemostasis* 1992; 68 (3):238-244.
88. LEYVRAZ P, BACHMANN F, BOHNET J, BREYER HG, ESTOPPEY D, HAAS S et al. Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin dihydroergotamine. *Br. J. Surg* 1992; 79:911-914.
89. ERIKSSON BI, KÄLEBO P, EKMAN S, LINDBRATT S, KERRY R, CLOSE P. Direct thrombin inhibition with recombinant hirudin CGP 39393 as prophylaxis of thromboembolic complications after total hip replacement. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994; 72(2):227-231
90. JEFFREY S, GINSBERG JS et al. Use of hirulog in the prevention of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Circulation* 1994; (90):2385-2389
91. GINSBERG JS, NURMOHAMED MT, GENT M, MACKINNON B, SICURELLA J, BRILL-EDWARDS P et al. Use of hirulog in the prevention of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Circulation* 1994; 90:2385-2389

92. COFRANCESCO E, CORTELLANO M, LEONARDI P, CORRADI A, RAVASI F, BERTOCCHI F. Markers of hemostatic System Activation during thromboprophylaxis with recombinant hirudin in total hip replacement. *Thrombosis and Haemostasis*. 1996; 75(3):407-411.
93. ERIKSSON BI, EKMAN S, KÄLEBO P, ZACHRISSON B, BACH D, CLOSE P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombic inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *The Lancet*. 1996; (347):635-639.
94. BENGT I. ERIKSSON. *N Engl J Med* . 1997; (337): 1329-1335
95. OERTLI D, HESS P, DÜRIG M, LAFFER U, FRIDRICH R, JAEGER K et al. Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients with hip fractures: low Molecular Weight Heparin versus dextran. *World J. Surg.* 1992; 16: 980-985
96. PLANES A, VÓCHELLE N, DARMON JY, FAGOLA M. BELLAUD M, HUET Y. Riesgo de trombosis venosa profunda tras el alta hospitalaria en pacientes sometidos a sustitución total de cadera: comparación aleatorizada a doble ciego entre enoxaparina frente a placebo. *The Lancet (ed. esp.)* 1996; 348:224-228

97. DAHL OE, PEDERSEN T, KIERULF P, et al. Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis during and often total hip replacement surgery. *Thrombosis Reseach* 1993; 70:451-458
98. DAHL OE, ASPELIN T, ARNESEN H, SELJEFLOT I, KIERULF P, RUYTER R et al. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thrombosis Reseach*. 1995; 80:299-306
99. PAIEMENT G, WESSINGER SJ, HUGHES R, HARRIS, WH Routine use of adjusted low dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J. Bone Joint Surg* 1993; 75:893-898
100. BERGQVIST D, BENONI G, BJÖRGELL O, FREDIN H, HEDLUNDH E, NICOLS S et al. Heparina de Bajo Peso Molecular (enoxaparina) como profilaxis frente al tromboembolismo venoso después de una sustitución de cadera. *N Engl J. Med* 1996; 335:696-700
101. BERGQVIST D. Postoperative thromboembolism. *Grune and Stratton* 1981; 114-115

102. LEYRAZ PF, BACHMANN F, HOEK J. et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. Br. Med. J. 1991; 303:543-548
103. LAUSEN IM, RAASMUSSEN HM, WILLE JORGENSEN PA  
Prevention of postoperative thromboembolism in Denmark. A questionnaire study on principles of prevention of thrombosis at hospital surgery departments. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling KMT, Bispebjerg Hospital, Kobenhavn. Denmark. Ugeskr-Laeger. 1992; 154(52):63-66
104. FOX GN, LISNEY MA. Use of deep venous thrombosis prophylaxis by family physicians. Department of Family and Community Medicine, Pennsylvania State University, Hershey. J. Am. Board. Fam. Pract. 1992; 5(4):369-73
105. FLETCHER JP, KOUTTS J, OCKELFORD, PA. Deep vein thrombosis prophylaxis: a survey of current practice in Australia and New Zealand. Department of Surgery and Depart. Of Haematology. Westmead Hospital. New South Wales, Australia. Aust N.Z.J.Surg. 1992; 62(8):601-605

106. JANKU GV, PAIEMENT GD, GREEN HD. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedics in the United States. University of California at San Francisco, CA, USA. *Clín. Orthop.* 1996; (325):313-21
107. BERGQVIST D. Prolonged prophylaxis in postoperative medicine. University Hospital, Department of Surgery, Uppsala. Sweden. *Semin. Thromb.Hemost.* 1997; (2): 149-54
108. VALLÉS JA, VALLANO A, TORRES F, ARNAU JM, LAPORTE JR. The Venous Thromboembolism Study Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. *Br. J. Clin. Pharmac* 1994; 37:255-259
109. KAKKAR VV, HOWE CT, FLANC C, CLARKE MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *The Lancet* 1969; 2:230-233
110. JOHNSON R, GREEN RJ, CHARNLEY J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnely total hip replacement. *Clín. Orthop* 1977; 127:123-132
111. SEGROATT V, TAN HS, GOLDACRE M, et al. Elective



- total hip replacement: incidence, emergency readmission rate and postoperative mortality. BMJ 1991; 303:1431-1435
112. Un siglo de demografía en Andalucía. Ed. Instituto de Estadística de Andalucía (IEA). Año 1999
113. RIZZOLI R. Medición de la densidad mineral ósea en fracturas femorales y de cadera. Forum 1993; 70:7
114. MEUNIER F. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Forum 1993; 70:8:13
115. ROLAND H, INGRAM JR. Bronquitis crónica, enfisema y obstrucción de vías respiratorias. En: HARRISON. Principios de Medicina Interna. I, 12 ed. Ed. Interamericana Madrid. 1991; 1242-1251
116. BOTEY A, REVER L. Hipertensión arterial. En: Farreras Rozman. Medicina Interna I, 12ª ed. 1992; 644-645
117. GIL GREGORIO P. Situaciones clínicas de especial incidencia en la edad geriátrica. En: Farreras Rozman. Medicina Interna I, 12ª ed. 1992; 1266-1270

118. ABELLÁN ALEMÁN J, ARANDA LARA P. Hipertensión arterial en el anciano. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología I.M. & C. Madrid 1991; 1-12
119. TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF. Risk factors for falls among community. New England Journal of Medicine 1988; 319:1701-1707
120. ANDERSON FA, WHEELER HB. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Méd. 1992; 152:1660-1664
121. 41º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Torremolinos. Mayo 1.999
122. BERG ROBERT L, CASSELLS JS. Los segundos 50 años. Institute of Medicine. Biblioteca Científica. 1992; 279-280
123. ANDERSON FA, WHEELER B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. Clin. Chest Méd. 1995; 16:235-251
124. NURMOHAMED MT, ROSENDAAL FR. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992;

340:152-156

125. The german hip arthroplasty trial (GHAT) group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 1992:110-120
126. COGO A, BERNARDI E, PRANDONI P. et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. Arch. Intern Med 1994; 154:164-48
127. ANDERSON FA, WHEELER HB. A population based perspective and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991; 151:933-938
128. Reunión Europea de Consenso de Windsor. Análisis y recomendaciones. 11/91. Rev. Iberoamer Tromb Hemostasia 1995; 8 supl. 2:40-43
129. Protocolos de prevención de la ETEV. Hospital Vega Baja. Servicio Valenciano de Salud. Comisión de Farmacia
130. Thrombopembolic risk factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in

hospital patients. Br. Méd. J. 1992; 305:567-574

131. HOFFMAN KN, ARVRLIUS CI, TRAVESO JA, et al.  
Prevention of venous thromboembolism: results of a  
survey among North American general surgeons.  
Thromb. Haemost 1993; 69:622
132. MCNALLY MA, MOLLAN RAB. Total hip replacement, lower  
limb blood flow and venous thrombogenesis. J. Boint  
Joint Surg 1993; 75 B:640-644
133. ERIKSSON BL, ERIKSSON E. Thrombosis after hip  
replacement: relationship to the fibrinolytic  
system. Acta Orthop Scand 1989; 60:159-163

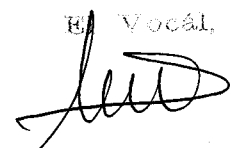
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

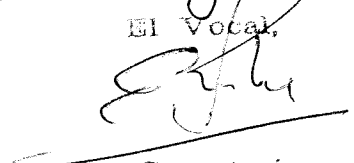
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D.<sup>a</sup> María Luisa Molero García

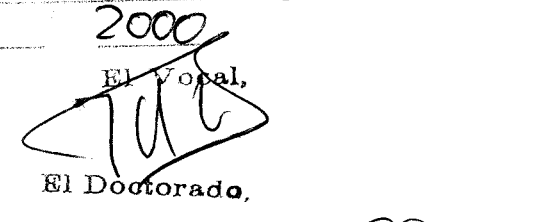
titulada Estudio de utilización de la proplaxis  
tromboembólica en pacientes sometidos  
a cirugía de cadera

acordó otorgarle la calificación de sobresaliente con laude  
por unanimidad

Sevilla, 26 de Junio 2000

El Vocál,  
  
El Presidente

El Vocál,  
  
El Secretario.

El Vocál,  
  
El Doctorado,  
