

Trabajo original

Comparación de la enoxaparina vs. heparina no fraccionada en el postoperatorio inmediato de exploración vascular

Dr. Héctor Bizueto-Rosas,* Dr. Carlos Daniel Gómez-Calvo,**

Dra. Luisa Fernanda Hernández-Rivera,** Dra. Gloria Selene López-Arce,**

Dr. Rafael Armenta-López,** Dr. Rafael Aburto-Pérez,** Dra. Noemí Antonia Hernández-Pérez***

RESUMEN

Objetivo. Identificar las diferencias entre la enoxaparina y la heparina no fraccionada, comparando episodios de retrombosis y complicaciones en el postoperatorio inmediato.

Antecedentes. La insuficiencia arterial aguda es un reto para el angiólogo por estar asociada a comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular. La trombosis y el embolismo son las causas más comunes (90%). El sector femoropoplíteo es el sitio más común. Ante la inminente pérdida de la extremidad, el diagnóstico y tratamiento oportuno son mandatorios; la trombectomía o embolectomía quirúrgica son el principal procedimiento. En la anticoagulación posterior se recomienda la heparina convencional, continuando con cumarínicos. Se puede emplear la heparina fraccionada; sin embargo, no existen estudios que hayan comparado ambas heparinas.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles seleccionando los expedientes de pacientes postoperados de tromboembolización femoral, asignándolos en dos grupos: los tratados con heparina convencional y enoxaparina, para identificar las diferencias entre ambos medicamentos y los episodios de retrombosis y complicaciones en el postoperatorio inmediato. Análisis estadístico: estadística descriptiva, χ^2 , *U* Mann-Whitney.

Resultados. La asociación entre el tipo de anticoagulación y la reintervención tuvo significancia estadística ($P = 0.0468$); las otras no fueron significativas.

Conclusiones. Estudio no concluyente por el número de casos y la diferencia entre las variables, mínima. No obstante, no implica que no sea útil, por lo tanto, podemos utilizar una u otra.

Palabras clave. Insuficiencia arterial aguda, postoperatorio, enoxaparina, heparina no fraccionada, retrombosis.

ABSTRACT

Objective. To identify the differences between the enoxaparin and unfractionated heparin, comparing episodes of rethrombosis and complications in the immediate postoperative period.

Background. The acute limb ischemia it's a challenge for vascular surgeons, for the associated comorbidities and cardiovascular risk factors. Thrombosis and embolism are the most common causes (90%). The femoropopliteal segment is the most common site. Due to imminent risk of limb loss, early diagnosis and treatment is mandatory; thrombectomy or surgical embolectomy is the main procedure. For the post procedure anticoagulation is recommended the conventional heparin, continuing with coumarin. Fractionated heparin, can be used, however, there are no studies that have compared both heparins.

* Médico adscrito. Servicio de Angiología, UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico La Raza. IMSS.

** Médico residente del tercer año de Angiología, UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico La Raza. IMSS.

*** Médica adscrita Hospital General de Zona 29 "Aragón", IMSS.

Material and methods. We performed a retrospective study of cases and controls by selecting the records with patients postoperated of femoral thromboembolism, assigning them into two groups: those treated with conventional heparin and enoxaparin, to identify the differences between both drugs and episodes of rethrombosis and complications in the immediate postoperative period. Statistical analysis: descriptive statistics, χ^2 , Mann-Whitney U.

Results. Only the association between the type of anticoagulation and reoperation had statistical significance ($P = 0.0468$); the other variables, were not significant.

Conclusions. This study is not conclusive for the number of cases and the minimal difference between the variables. However, does not imply that it is not useful, therefore we can use one or the other.

Key words. Acute limb ischemia, postoperative, enoxaparin, unfractionated heparin, rethrombosis.

ANTECEDENTES

Insuficiencia arterial aguda

Se define como la abrupta interrupción de flujo arterial a un órgano o extremidad, causando una potencial amenaza para la viabilidad de la extremidad.^{1,2} Puede darse como resultado de múltiples etiologías, pero excluyendo la iatrogénica y traumática, las dos principales causas son la trombosis arterial *in situ* que es la más común en aproximadamente 50% de los casos y el embolismo en 40%.³

De acuerdo con datos epidemiológicos, en Estados Unidos de Norteamérica se estima que la enfermedad arterial periférica afecta a 10% de los pacientes mayores de 70 años, requiriendo una amputación de 1 a 7% a los 5-10 años.⁴

La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, como resultado de la prevalencia de los factores de riesgo de aterosclerosis. En México el estudio multicéntrico INDAGA detectó una elevada prevalencia de anormalidad en el índice tobillo-brazo (23.8%) (indicador de enfermedad arterial periférica).⁵

La oclusión femoropoplítea es el sitio más común de la insuficiencia arterial aguda,³ siendo la cirugía el principal tratamiento desde que Fogarty y cols. introdujeron el catéter de embolectomía para remoción de un coágulo vía incisión inguinal en 1963.⁶

Los pacientes que tienen que ser intervenidos por trombosis *in situ*, progresión de la enfermedad o por un episodio embolígeno, deben ser anticoagulados en el postoperatorio. El TASC II recomienda que todos los pacientes deben ser tratados con heparina en el postoperatorio inmediato, seguido por cumarínicos por tres a seis meses o más.² La 9a edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) refiere que sin importar el nivel o la causa de isquemia aguda de extremidades, los pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante a corto plazo con dosis terapéuticas de heparina convencional.⁷

Desde los años 70 se desarrolló el fraccionamiento enzimático o químico de la heparina, obteniendo diversas formas de menor peso molecular, cuya actividad antitrombótica resultó comparable con la heparina no fraccionada al conservar la actividad antifactor X activado, con menor efecto en el TTPA^{8,9} y con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante su uso. Existen diversas preparaciones de distinta eficacia. La tasa de complicaciones por el uso prolongado como la osteoporosis, o la trombosis trombocitopénica, son menos frecuentes que con la heparina no fraccionada.¹⁰

Las heparinas de bajo peso molecular o heparinas fraccionadas (HBPM) tienen un PM que oscila entre los 3,000 y los 8,000 Da; con algunas diferencias entre ellas en su estructura, vida media y propiedades farmacológicas; tienen menos carga negativa que la heparina no fraccionada, lo que da lugar a una menor unión inespecífica a las proteínas plasmáticas y mayor biodisponibilidad.

La heparina convencional o cálcica (HNF) tiene una acción antitrombótica por inhibición del factor Xa, y una acción anticoagulante por su efecto antitrombina. Una característica que distingue las HBPM de la HNF es la mayor acción anti-Xa con un menor efecto antitrombina, lo que le confiere una mayor eficacia anti-trombótica con un menor efecto anticoagulante.¹⁰

Las HBPM tienen una vida media más larga, lo cual, unido a su mayor disponibilidad, permite usarlas en dosis únicas.

La actividad de la HBPM se mide en unidades antifactor Xa, aunque habitualmente no es necesaria su monitorización debido a su poca variabilidad interindividual; como inconveniente, para el ajuste ideal de la dosis, se tendría que determinar el factor anti-Xa.

Aunque la vida media más larga suponga una ventaja en una intervención y, por lo tanto, una menor manipulación, tendría el inconveniente de prolongar el efecto anticoagulante tras finalizar la misma. Así, se ha comprobado que el efecto anticoagulante se puede alargar hasta 10 h después de la administración intravenosa

tanto con enoxaparina 75 U/kg.¹⁰ como con tinzaparina 60 U/kg. A pesar de que la eliminación fundamentalmente renal de las HBPM supone un serio inconveniente en la prevención de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con insuficiencia renal, con la administración intravenosa en HD no existe riesgo de acumulación con la pauta de tres días semanales, aunque este riesgo es notorio en diálisis más frecuentes.¹⁰ La menor capacidad de revertir su acción mediante protamina en situaciones de sangrado es un inconveniente que hay que considerar en algunas circunstancias.

Efectos secundarios de las heparinas

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un efecto relativamente frecuente en la población general.¹¹ Se pueden distinguir dos tipos. El tipo I es un fenómeno farmacológico inofensivo que es observado en las primeras 24-48 h del inicio del tratamiento; se manifiesta con un descenso moderado y transitorio de la cifra de plaquetas periféricas, que nunca da lugar a fenómenos trombóticos, ni precisa suspender la heparina.¹¹ El tipo II es una forma más intensa (plaquetas < 100,000/ μ L o descenso > 50% del basal), retardada (5-10 días del inicio de la heparinización) y progresiva, que puede acompañarse de fenómenos trombóticos extensos, tanto venosos como arteriales, con coagulación intravascular diseminada, y que está mediado por anticuerpos contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario (FP4).¹² Cuando aparece TIH tipo II suele existir reacción cruzada entre HNF y HBPM.¹³⁻¹⁶

Otro efecto adverso de la heparinización es la dislipemia. Ha sido comprobado que la heparina provoca una liberación de la lipoproteinlipasa tisular al seno del sistema circulatorio.¹³ En condiciones normales la lipoproteinlipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos plasmáticos a nivel del endotelio capilar, de modo que los productos derivados de esta lipólisis son captados directamente por los tejidos. Sin embargo, cuando la heparina ha desplazado las lipasas de su ubicación tisular normal, la hidrólisis lipídica se produce en el interior del torrente circulatorio. Así, la depleción repetida de la lipoproteinlipasa capilar por la heparina puede contribuir a la elevación sostenida de los niveles plasmáticos de triglicéridos.¹³ Varios trabajos han demostrado que la HBPM produce menor elevación plasmática de triglicéridos que la HNF.¹⁴⁻¹⁶ aunque esta superioridad no ha sido comprobada por otros trabajos de investigación.¹⁷

La osteoporosis inducida por heparina constituye un problema clínico que se asocia a la administración continuada de heparina durante periodos

prolongados, que se observó principalmente en mujeres gestantes con episodios tromboembólicos tratados con heparina durante varios meses.

Ha sido referido también que el nuevo pentasacárido sintético, fondaparinux, tiene incluso menores efectos osteoclásticos que las HBPM.¹⁸

La heparina produce interferencias con la síntesis de aldosterona, lo que ocasiona un estado de hipoaldosteronismo que suele ser subclínico y de escasa relevancia. En los pacientes en HD la aldosterona puede tener un papel protector frente a la hiperpotasemia, al limitar la absorción neta de potasio de la dieta, facilitar su secreción por las glándulas sudoríparas y la captación muscular. Se ha sugerido que el efecto inhibidor de la aldosterona es menor con HBPM que con HNF.¹⁹

Oficialmente no ha sido estudiado el uso de la heparina de bajo peso molecular en la insuficiencia arterial aguda, aun cuando se le ha aplicado otros usos en diferentes campos. En el estudio aleatorizado SYNERGY se concluyó que la enoxaparina no fue superior a la heparina no fraccionada, pero no fue inferior para el tratamiento de pacientes con infarto con elevación del segmento ST. Siendo la enoxaparina una alternativa segura y efectiva.²⁰ Un metaanálisis realizado por Mismetti y cols. encontró que el riesgo de sangrado mayor en el contexto de dosis profilácticas fue 52% menor en las HBPM comparado con la HNF.²¹

En 2009 Galeote y cols. utilizaron un bolo intravenoso de enoxaparina comparándolo con heparina no fraccionada en pacientes con angioplastia coronaria percutánea en pacientes con infarto al miocardio con elevación del ST, sin encontrar diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria, complicaciones hemorrágicas o trombosis del Stent en ambos tipos de tratamiento.²² Por otra parte, es aceptada como parte del tratamiento para insuficiencia arterial aguda en neonatos y niños, anticoagulación con HNF o HBPM.^{23,24}

Con lo reportado anteriormente en la literatura, de las supuestas ventajas de las heparinas de bajo peso, nos planteamos la pregunta:

¿El empleo de la enoxaparina en los pacientes postoperados de exploración femoral arterial en el segmento femoropoplíteo, que requieren estar anticoagulados, es útil?

De demostrar lo contrario, el riesgo de una retrombosis conlleva una amputación con una mortalidad alta (la mortalidad de los pacientes con isquemia crítica es de 70%).²

OBJETIVO

Identificar las diferencias y complicaciones entre la enoxaparina y la heparina no fraccionada

CUADRO I

Distribución de la edad de los pacientes.

Edad	Promedio	Var.	Desviación estándar	Minímo	Media	Máximo	Moda
	68.91	162.49	12.75	31	70	99	64

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

en el postoperatorio inmediato de exploración vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de casos y controles que se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se seleccionaron expedientes de la base de datos electrónica del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular con diagnóstico de insuficiencia arterial aguda de miembro pélvico, sometidos a exploración femoral y tromboembolectomía durante el 1 de marzo de 2011 al 31 de marzo de 2016. Se incluyeron pacientes de 18 a 99 años de edad de cualquier género, con etiología aterosclerosa y cardioembólica, tratados con anticoagulación postoperatoria con heparina no fraccionada o enoxaparina. Se excluyeron los pacientes con revascularización fallida, exploración vascular a otro nivel, miembro torácico, mortalidad por comorbilidad no asociada a anticoagulación o con expediente incompleto. Se seleccionaron 110 pacientes que cumplieran con los criterios, dividiendo la muestra en dos grupos de casos y controles con una relación 1.11:1.0. Se analizó el tipo de anticoagulación administrada, la frecuencia de retrombosis arterial, trombocitopenia inducida por heparina, hemorragia asociada a la anticoagulación; si ameritaron o no reexploración vascular o si se requirió de amputación durante el evento agudo o durante la progresión a la anticoagulación oral.

Toda la información se obtuvo de los registros electrónicos del servicio y del expediente clínico impreso. Se realizó el análisis de la información recabada mediante estadística descriptiva e inferencial [buscar diferencias significativas en el uso de tal medicamento (χ^2), determinar independencia de las variables y prueba de Mann-Whitney *U*]. Planteamiento de la hipótesis. Para todo valor de probabilidad ≤ 0.05 , se acepta la H_a y se rechaza la H_o .

Para la comparación de variables continuas se utilizó *t* de Student para variables con distribución normal y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para variables de distribución no paramétrica.

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones de las variables discretas. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Posteriormente se procedió a realizar una tabla de 2 x 2 para realizar el comparativo entre variables, se consideró primordialmente valorar el tipo de anticoagulante empleado, y las complicaciones que presentaron los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes en el estudio, 58 pertenecían al grupo de casos: pacientes con insuficiencia arterial aguda de miembro pélvico sometidos a exploración femoral más tromboembolectomía o embolectomía con revascularización exitosa y anticoagulación postoperatoria con enoxaparina, y 52 pacientes del grupo control sometidos a exploración femoral más tromboembolectomía o embolectomía con revascularización exitosa y anticoagulación postoperatoria con heparina no fraccionada.

La edad promedio fue de 68.91 años con una edad mínima de 31 y una máxima de 99 años (*Cuadro I*). El 43.63% hombres y 56.36% mujeres (*Cuadro II*).

La distribución por edades se muestra en la *figura 1*.

En el análisis de las comorbilidades de los pacientes, 38.18% padecía diabetes mellitus, 67.27% hipertensión arterial sistémica y 44.54% tenía antecedente de uso de tabaco.

En el análisis de la cirugía realizada se encontró que 30% de los pacientes (33) se les realizó trom-

CUADRO II

Distribución por sexo.

Sexo	Frecuencia (%)
Femenino	62 (56.36%)
Masculino	48 (43.64%)
Total	110 (100%)

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

bectomía y a 70% (77) tromboembolectomía; un OR de 0.47 a 2.42 con un intervalo de confianza del 95% y una $P > 0.5$ (Cuadro III).

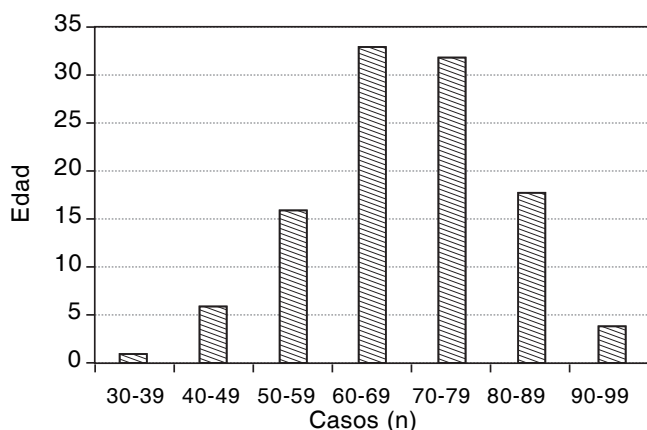


Figura 1. Distribución por edades.

De los 58 pacientes tratados con enoxaparina, 3.44% presentó retrombosis arterial, mientras que los tratados con heparina no fraccionada 5.7%. Se obtuvo un OR con un intervalo de 0.27 a 10.68 y una $P = 0.44$ para una cola y de $P = 0.66$ para dos colas (Cuadro IV).

En los tratados con enoxaparina 3.44% presentó algún tipo de complicación hemorrágica asociada a la anticoagulación, comparado con 5.7% de los tratados con heparina no fraccionada. OR con un intervalo de 0.27 a 10.68 y una $P = 0.44$ para una cola y $P = 0.66$ para dos colas (Cuadro V).

De los pacientes manejados con enoxaparina ninguno fue sometido a reexploración vascular, comparado con 7.69% de los manejados con heparina no fraccionada; OR de 0.44 a 14.93 y una $P = 0.04$ (Cuadro VI).

La frecuencia de amputación durante su postoperatorio fue de 3.44% para los tratados con

CUADRO III

Asociación entre el tipo de anticoagulación vs. tipo de resolución.

Tipo de anticoagulante	Tipo de resolución		Total
	Trombectomía	Tromboembolectomía	
HNF	16	36	52
ENX	17	41	58
Total	33	77	110
Medida de asociación	Valor estimado	95% intervalo de confianza	
		Mínimo	Máximo
OR	1.07	0.47	2.42
Diferencia de riesgo	1.45	-15.7	18.62

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

CUADRO IV

Asociación entre el tipo de anticoagulación vs. retrombosis.

Tipo de anticoagulante	Retrombosis		Total
	Si	No	
HNF	3	49	52
ENX	2	56	58
Total	5	105	110
Medida de asociación	Valor estimado	95% intervalo de confianza	
		Mínimo	Máximo
OR	1.71	0.27	10.68
Diferencia de riesgo	2.32	-5.56	10.2

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

CUADRO V

Asociación entre el tipo de anticoagulación vs. hemorragia.

Tipo de anticoagulante	Hemorragia		Total
	Sí	No	
HNF	3	49	52
ENX	2	56	58
Total	5	105	110
Medida de asociación	Valor estimado	95% intervalo de confianza	
		Mínimo	Máximo
OR	1.71	0.27	10.68
Diferencia de riesgo	2.32	-5.56	10.2

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

CUADRO VI

Asociación entre el tipo de anticoagulación vs. reintervención.

Tipo de anticoagulante	Reintervención		Total
	Sí	No	
HNF	4	48	52
ENX	0	58	58
Total	4	106	110
Medida de asociación	Valor estimado	95% intervalo de confianza	
		Mínimo	Máximo
OR	Indefinido	0	0
Diferencia de riesgo	7.69	0.44	14.93

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

CUADRO VII

Asociación entre el tipo de anticoagulación vs. amputación.

Tipo de anticoagulante	Amputación		Total
	Sí	No	
HNF	2	50	52
ENX	2	56	58
Total	4	106	110
Medida de asociación	Valor estimado	95% intervalo de confianza	
		Mínimo	Máximo
OR	1.12	0.15	8.24
Diferencia de riesgo	0.39	-6.62	7.42

Fuente: Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del CMN La Raza, IMSS.

enoxaparina y de 3.84% con heparina no fraccionada, con una $P = 0.64$ (*Cuadro VII*).

No se documentó durante la hospitalización algún caso de trombocitopenia asociada a heparina en el grupo de enoxaparina ni heparina no fraccionada.

De los pacientes que se encontraban con tratamiento previo con anticoagulación o antiagregante, nueve (8.18%) utilizaban antagonistas de la vitamina K, 11 (10%) ácido acetilsalicílico y uno (0.9%) otros anticoagulantes orales. De estos pacientes que tenían tratamiento previo ninguno presentó complicación trombótica o hemorrágica.

DISCUSIÓN

Se examinaron retrospectivamente 110 expedientes clínicos de pacientes postoperados para identificar si existen diferencias entre la enoxaparina y la heparina no fraccionada, comparando episodios de retrombosis y complicaciones en el postoperatorio inmediato, para determinar si la heparina de bajo peso molecular, específicamente la enoxaparina, se puede emplear en dicho procedimiento en lugar de la heparina cálcica.

En los pacientes postoperados de exploración arterial se ha reportado en diversos estudios, que con el empleo de heparina fraccionada:

- El tiempo de hospitalización es menor (reducción de dos días en el promedio de estadía postoperatoria para el procedimiento femoral distal grupo ($n = 18$, $P < 0.004$).
- Una incidencia menor de trombosis venosa de 2.8 vs. 4.5% de heparina cálcica.²⁵
- No hubo diferencia en la frecuencia de complicaciones y sólo un paciente manejado con heparina convencional, se tuvo que reintervenir por trombosis del injerto.
- Que hubo una reducción significativa en el número total de TVP en los segmentos proximales y cabe resaltar que 70% de las trombosis se produjeron entre el postoperatorio inmediato y el tercer día del postoperatorio.
- En el grupo de heparinas fraccionadas hubo una menor incidencia de embolias pulmonares y no hubo ninguna mortal. Está descrito que una sola inyección al día de HBPM puede prevenir la embolia pulmonar.
- Por el contrario, en tres estudios se observó una mayor tendencia a hemorragia en los pacientes tratados con HBPM; sin embargo, habría que mencionar que estos estudios incluyen la nadroparina, que tiene mayor riesgo de hemorragia.²⁵⁻²⁷ Además, esto pudo deberse a la administración

de dosis más altas, lo que parece probable teniendo en cuenta los mayores niveles de anti-Xa en los grupos de HBPM.²⁵

- En contra, también se ha reportado un aumento de las concentraciones de aminotransferasa y gammaglutamiltranspeptidasa en suero con la heparina a dosis bajas.²⁵ Sin embargo, no están claras aún cuáles son las causas y si tienen o no importancia las variaciones observadas en las concentraciones de transaminasa durante el tratamiento con la heparina.
- Por último, a favor Salzman, Hirsh y cols. demostraron (por lo menos en cirugía general), que algunas heparinas de bajo peso, parecen ser tan eficaces o más que la heparina convencional en la prevención de la trombosis postoperatoria.²⁸

Los factores principales que contribuyen a la seguridad y la eficacia de la anticoagulación postoperatoria con el uso de HBPM enoxaparina, específicamente, son la experiencia en su uso y la dosificación correcta.²⁹

Las diferencias en la selección de los pacientes o en las medidas profilácticas postoperatorias pueden ser las responsables de algunas de las variaciones observadas.

En la mayoría de los estudios recientes las complicaciones hemorrágicas han sido bajas tanto en el grupo de HNF como en el de HBPM. Sin embargo, está por establecerse aún si las concentraciones plasmáticas elevadas de anti-Xa en un paciente dado se correlacionan con una mayor tendencia a la hemorragia o si otros efectos de la heparina intensifican el sangrado.³⁰

De la misma forma, aun cuando la mayoría de los estudios fue para investigar la utilidad en la prevención de la trombosis venosa profunda, esta situación influye directamente en la evolución y pronóstico de la cirugía arterial, pues la misma aumenta las resistencias periféricas y, por ende, el *run-off* y la estasis sanguínea, que de aumentar, predisponen a la trombosis del sitio de la plastia.

Los dos grupos fueron comparables con respecto a los datos demográficos de los pacientes, las indicaciones de cirugía y los procedimientos realizados.

De los resultados obtenidos, sólo tuvo significancia estadística la asociación entre el tipo de anticoagulación y la reintervención, con una $P = 0.0468$; las demás variables no fueron significativas.

Se valoró el tipo de anticoagulante en relación con la necesidad de practicar amputación y se obtuvo un OR de 1.12 (IC 95% de 0.15 a 8.24), en donde

el valor de referencia no sobrepasa de la unidad, por lo tanto, se considera como un factor indeterminado, es decir, el tipo de anticoagulante empleado no interfiere en la necesidad de realizar o no realizar amputaciones.

En relación con la valoración entre el tipo de anticoagulante y la presencia de hemorragias, se obtuvo un OR de 1.71 (IC 95% de 0.27 a 10.68), en donde el valor de referencia no sobrepasa de la unidad, por lo tanto, se considera como un factor indeterminado, es decir, el tipo de anticoagulante no tiene relación con la presencia o ausencia de hemorragias en los pacientes.

La asociación entre el tipo de anticoagulante en relación con la práctica de reintervención obtuvo un OR indefinido, ya que no fue posible realizar el cálculo correspondiente. En el caso de retrombosis, se obtuvo un OR de 1.71 (IC al 95% 0.27 a 10.68), en donde el valor de referencia no sobrepasa de la unidad, por lo tanto, se considera como indeterminado, es decir, en nuestro estudio el tipo de anticoagulante no influyó.

Por lo anterior, podemos deducir que la hipótesis de estudio no se cumplió, es decir, la hipótesis sobre que la heparina fraccionada se puede utilizar en lugar de la heparina convencional en las plastias arteriales para prevenir la retrombosis, no se comprobó; sin embargo, tampoco se comprobó la hipótesis nula, que proponía que no era útil; al contrario, sale a relucir en los resultados, que si bien no es superior, tampoco es inferior y, por lo tanto, al no haber diferencias estadísticamente significativas se puede utilizar una u otra.

Ya que se pueden utilizar indistintamente con resultados similares, podríamos sustituir a la heparina cálcica, pues otros inconvenientes en el uso de la heparina convencional (HNF) son: necesidad de realizar controles de coagulación para disminuir el riesgo hemorrágico, consumo de tiempo, pues se pierden varias horas de trabajo; requiere de bombas de infusión, por lo cual se podría modificar al utilizar la enoxaparina, pues otros estudios demostraron que es útil y segura.

Además de las cuestiones técnicas, la debilidad de nuestro trabajo es el número de casos, pues al obtener una P grande en la mayoría de nuestras variables, lo más seguro es que si existe diferencia entre la enoxaparina y la heparina convencional, se deba al azar; sin embargo, solo estaríamos hablando de significancia estadística, lo cual en verdad no nos dice nada. El valor de P significa únicamente que es probable que lo que estamos viendo se deba al azar o no. No tiene que ver con que un medicamento funcione o no, tiene relación, pero eso no es lo que significa.

Debemos tener en cuenta que el concepto de significación estadística depende de dos elementos esenciales: la magnitud de la diferencia que se busca probar y el tamaño de la muestra.

- **Magnitud de la diferencia.** A mayor diferencia entre las variables en estudio más fácil será demostrar que la diferencia es significativa; si la diferencia es pequeña las posibilidades de detectar diferencias se minimizan.
- **Tamaño de la muestra.** Mientras mayor sea, más fácil será detectar diferencias entre las variables en estudio; cuando las diferencias son pequeñas se requiere de muestras de gran tamaño y cuando las diferencias son grandes se necesita de muestras pequeñas para conducir el estudio.

El tamaño de la muestra afecta la significación estadística a través del error estándar que se hace más pequeño cuantos más pacientes tenga el estudio; luego entonces, cualquier diferencia entre las variables en estudio puede ser estadísticamente significativa si se dispone del número suficiente de pacientes.

Por lo anterior, más relevante que significación estadística es utilizar el concepto de relevancia clínica; pues la relevancia clínica de un fenómeno va más allá de cálculos matemáticos y depende de la gravedad del problema, la morbilidad y mortalidad generada por el mismo.³¹

Lo que realmente debe de ser considerado es el hecho de que los estudios retrospectivos y retrolectivos tienen una gran área de vulnerabilidad, ya que al no contar con el control de la variable se pueden producir sesgos de información. Lo más correcto sería diseñar un nuevo proyecto de investigación de tipo ensayo clínico, en donde se tenga control de la variable, con la finalidad de evitar sesgos de información, y aumentado la validez interna del estudio.

Finalmente citaremos uno de los criterios de causalidad de Bradford Hill (Criterios de Causalidad, Bradford Hill-1965), los cuales establecen:

La fuerza de asociación se mide por la magnitud de la razón entre las tasas, medias y/o incidencias. Si la tasa, media y/o incidencia de un evento entre los expuestos a una causa es muy superior a la tasa, media y/o incidencia entre los no expuestos, se establece que existe una mayor fuerza de asociación. Dicho de otra forma, la relación causa-efecto no puede ser sustentada únicamente en el criterio estadístico sino que deben cumplirse algunos requisitos: los estudios de causa-efecto se encuentran en el nivel investigativo explicativo, y sus conclusiones deben sustentarse además de la estadística en otros crite-

rios de causalidad, puesto que no sólo es necesario realizar una investigación para buscar evidencia de tal asociación incluso en estudios observacionales en los cuales podemos conocer, además, la magnitud del riesgo significativo entre una característica y otra.

En cuanto a la especificidad, sabemos que todos los efectos, los problemas o las enfermedades son multifactoriales, las asociaciones específicas no existen, se plantean y es que la búsqueda de la evidencia causal es más práctica cuando se propone una sola causa; en la lógica proposicional es más fácil aceptar una relación causa-efecto cuando para un efecto se plantea solamente una sola etiología.³²

La asociación entre el uso de un tipo de anticoagulante y otro no ha presentado tener una mayor distribución, o una ventaja considerable, por lo tanto, se establece igualdad entre grupos.

CONCLUSIONES

- No existe diferencia estadísticamente significativa entre el empleo de enoxaparina contra heparina convencional en la exploración femoral para prevenir la retrombosis.
- No obstante, no implica que no sea útil.
- Por lo tanto, podemos utilizar una u otra.
- Estudio no concluyente por el número de casos y la diferencia entre las variables, mínima.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

AGRADECIMIENTOS

A Alberto Zelocuatecatl Aguilar M. en C. por su asistencia técnica.

REFERENCIAS

1. Ouriel K. Acute arterial occlusion of the lower extremities. In: Ascher E, Veith FJ, Gloviczki P (Eds.). Haimovici's Vascular Surgery 6th ed Oxford, Blackwell Publishing Ltd; 2012; 55: 703-09.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl.): 5S-67S.
3. Byrne J. Acute limb ischemia. Etiology and Natural History: Diagnosis and evaluation. In: Hallett JW Jr., Mills JL, Earnshaw J, Reekers JA, Rooke TW (Eds.). Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery, 2nd Ed. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2009; 13: 243-61.
4. Enríquez-Vega ME, Cossio-Zazueta A, Flores-Escartín M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica. Guía de práctica clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009. CENETEC. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/IMSS_007_08_EyR.pdf.
5. Cantú-Brito C, Chiquete-Anaya E, Duarte-Vega M, Rubio-Guerra A, Herrera-Cornejo M, Nettel-García J. Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49(3): 239-46.
6. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A Method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116: 241-44.
7. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzmán R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2): 669S-690S.
8. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Pérez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR, et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost* 1976; 35(3): 586-91.
9. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575-83.
10. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 677-81.
11. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1374-6.
12. Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006; 81: 36-44.
13. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1680-4.
14. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710-5.
15. Hook KM, Abrams CS. Treatment options in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 424-31.
16. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2008; 122(3): 293-8.
17. Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, Kock HJ, Wanner GA, Trentz O. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg* 2005; 92: 177-83.
18. Lai KN, Ho K, Cheung RC, Lit LC, Lee SK, Fung KS, et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2001; 24(7): 447-55.
19. Benítez M, González Gómez I, González Carmelo I, Palma A, Cruz S, Rodríguez E, et al. Trombopenia inmune inducida por heparina en hemodiálisis a propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Nefrología* 2007; 27: 756-60.
20. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an early

- invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292:45-54.
21. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83(1): 14-9.
 22. Galeote G, Moreno R, Sánchez-Recalde A, Jiménez-Valero S, Calvo L, Rivero F, et al. Eficacia y seguridad de la enoxaparina en la angioplastia primaria. Análisis comparativo con la heparina no fraccionada. *Med Intensiva* 2009; 33(1): 1-7.
 23. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2): 737S-801S.
 24. Kayssi A, Shaikh F, Roche-Nagle G, Brandao LR, Williams SA, Rubin BB. Management of acute limb ischemia in the pediatric population. *J Vasc Surg* 2014; 60(1): 106-10.
 25. Encke A, Breddin K. Comparacion entre la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada. *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica* 1994; 528: 115-22.
 26. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med* 2012; 366(23): 2198-206.
 27. Earnshaw JJ. Acute ischemia: Evaluation and decision making. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Eds.). *Rutherford's Vascular Surgery* 8th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014, p. 2518-27.
 28. Salzman EW. Low molecular weight heparin: la small beautiful? *N Engl J Med* 1986; 315: 957-9.
 29. Gramse CA, Hingorani A, Ascher E. Postoperative anticoagulation in vascular surgery: part 1. A retrospective comparison of clinical outcomes for unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin. *J Vasc Nurs* 2001; 19(2): 42-51.
 30. Hingorani A, Gramse C, Ascher E. Anticoagulation with enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin in postoperative vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2002; 36(2): 341-5.
 31. Manterola C, Pineda V. El valor de "p" y la "significación estadística". Aspectos generales y su valor en la práctica clínica. *Rev Chil Cir* 2008; 60(1): 86-9.
 32. Bradford-Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam* 1992; 113: 233-42.

Correspondencia:

Dr. Héctor Bizueto-Rosas
 Centro Médico La Raza, IMSS
 Correo electrónico:
 dr_bizueto_h@yahoo.com