



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**

**COMPARACION ALEATORIZADA DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA ENTRE DOS
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (ENOXAPARINA)**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN
ORTOPEDIA**

PRESENTA

RICARDO PAZ CASTELLANOS

PROFESOR TITULAR

DR. JUAN ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA

ASESOR

DR. VICTOR MANUEL ILIZALITURRI SANCHEZ



MEXICO D.F. FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA EN EDUCACION EN SALUD

DRA. XOCHIQUETZALHERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACION MEDICA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA
JEFE DE SERVICIO DE EDUCACION MEDICA

DR JUAN ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA

PROFESOR TITULAR

DR VICTOR MANUEL ILIZALITURRI SANCHEZ

ASESOR CLINICO

DR MARCO ACUÑA TOVAR

ASESOR METODOLOGICO

INDICE

ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y METODOS	8
METODOS ESTADISTICOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS	14
CUADROS E ILUSTRACIONES	16

Comparación aleatorizada de la seguridad y eficacia entre dos heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina)

Randomized comparison of safety and efficacy between two low molecular weight heparins (enoxaparine)

Víctor Manuel Ilizaliturri-Sánchez,¹ Eduardo Acosta-Rodríguez,² Marco Acuña-Tovar,³ Ricardo Paz-Castellanos,⁴ Elisa Martínez-Coria⁵

1. Jefe de servicio de Reconstrucción Articular de Cadera y Rodilla.

2. Médico Adscrito al servicio de reconstrucción articular de cadera y rodilla

- dr.eduardoacosta@gmail.com

3. M. en C. Médico investigador asociado del Servicio de Reconstrucción Articular de Cadera y Rodilla

- marco_at@yahoo.com

4. Médico residente del 3er. Año de Ortopedia

-

5. Jefe de Servicio de Tomografía Axial Computarizada.

Instituto Nacional de Rehabilitación

ANTECEDENTES

El tromboembolismo venoso es una complicación común entre los pacientes internados y contribuye a estadías prolongadas en los hospitales incrementando los índices de morbilidad y mortalidad. Algunos tromboembolismos venosos pueden ser subclínicos, mientras que otros presentan embolias pulmonares repentinas o trombosis venosas profundas asintomáticas. El ultrasonido (USG) doppler y las técnicas venográficas han mostrado trombosis de venas profundas de las extremidades inferiores, en la mitad de todas las cirugías ortopédicas mayores de los miembros inferiores, realizadas sin profilaxis antitrombótica.¹

En los miembros inferiores normalmente comienza en la vena poplítea. Cerca del 10-20% de las trombosis se extienden proximalmente, y más de 1-5% van a desarrollar un embolismo pulmonar fatal. Las medidas antitrombóticas apropiadas pueden reducir esta complicación.² La obstrucción venosa puede incrementarse por compresión externa, por elongación de los ganglios linfáticos, tumores voluminosos o compresión intravascular por trombosis previas. El cáncer, particularmente adenocarcinomas y cánceres metastásicos, están también asociados con un incremento del tromboembolismo venoso. Comúnmente presenta dolor, eritema, sensibilidad al dolor e inflamación de la pierna afectada.³

El diagnóstico objetivo del tromboembolismo venoso es importante para un manejo óptimo. Aunque el diagnóstico clínico de tromboembolismo venoso es impreciso, varios modelos de probabilidad basados en las características clínicas han demostrado ser prácticos y confiables (confiabilidad interobservador, $k=0.85$) en predecir la posibilidad de tromboembolismo venoso. Estos modelos deben ser usados en conjunción con pruebas diagnósticas objetivas.^{4,5}

El USG Doppler compresivo continúa siendo el método de elección no invasivo para el diagnóstico de una sospecha clínica de trombosis venosa profunda. En pacientes con sospecha de trombosis y un resultado de ultrasonografía por compresión negativo, el estudio debe ser repetido en siete días, porque los estudios han demostrado que los pacientes con dos o más pruebas negativas en una semana y que no son tratados tienen un 2% de riesgo de una trombosis venosa profunda.⁶

El reemplazo total de cadera o rodilla se ha convertido en el estándar para el tratamiento de pacientes con osteoartritis avanzada de cadera o de la rodilla de forma primaria o secundaria. Los mayores riesgos en estas cirugías son la oclusión de la vena femoral y la activación de la cascada de coagulación y estos pueden ocurrir durante la inserción del componente femoral al implante.⁷

La técnica quirúrgica, la cual curva y trauma la vena femoral, parece estimular la trombosis de la vena profunda proximal en la pierna que está siendo operada.^{8,9} Así mismo, el uso del cemento en los implantes se ha encontrado que promueve la aparición de trombosis venosa profunda.^{4,6} Otro resultado de la cirugía puede ser la alteración de la hemodinámica venosa, la cual puede durar varias semanas en la pierna operada.¹⁰ Además se ha demostrado que la trombosis proximal y bilateral es mucho más común después de un reemplazo total de cadera o rodilla que después de una cirugía general.^{8,11} Así, el periodo trombogénico puede ser prolongado en algunos pacientes y el riesgo de embolismo pulmonar fatal continua por al menos un mes después de la cirugía.¹⁰ Sin profilaxis anticoagulante, la frecuencia de

trombosis venosa profunda después del reemplazo total de cadera o rodilla es elevado, en el rango del 50 al 60%.¹² Con varios métodos de terapia anticoagulante, esta frecuencia puede ser sustancialmente reducida. Para optimizar el tratamiento, los pacientes deben ser estratificados dentro de categorías de riesgo para permitir las medidas profilácticas más apropiadas a ser empleadas. Los métodos físicos incluyen el uso de medias compresivas, compresores neumáticos intermitentes y movilización temprana para mejorar el flujo sanguíneo venoso, para evitar la estasis venosa.

Los fármacos profilácticos actualmente utilizados son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e inhibidores específicos del factor Xa.^{9,13,14} Aun así es una complicación común, fatal y costosa, la cual complica las cirugías mayores en pacientes adultos. La enoxaparina sódica es una HBPM de aproximadamente 4,500 Daltons. Su vida media es de aproximadamente 4 horas. Se metaboliza principalmente en el hígado mediante desulfatación y/o despolimerización. La biodisponibilidad absoluta de la enoxaparina sódica después de la inyección subcutánea, con base en la actividad anti Xa, es cercana al 100%. La actividad anti-IIa plasmática observada después de la administración subcutánea es de aproximadamente 10 veces menor que la actividad anti-Xa. El promedio máximo de actividad anti-IIa se observa aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración subcutánea. La inhibición de la trombina y del factor Xa conlleva un efecto farmacológico anticoagulante y una consecuencia global antitrombótica. La inhibición específica del factor Xa mantiene el poder antitrombótico, pero disminuye el poder anticoagulante. Hoy en día, se acepta que la potencia anticoagulante está inherentemente unida a las complicaciones hemorrágicas de las heparinas, y el poder antitrombótico a sus efectos terapéuticos.¹⁵

Existen diferentes HBPM autorizadas, que difieren en el material de origen, procesamiento de manufactura, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como indicaciones terapéuticas que incluyen la profilaxis contra el tromboembolismo pulmonar y síndromes coronarios. La heterogenicidad de las HBPM es muy alta, el mecanismo es parcialmente conocido, por lo que la mejor manera de demostrar si 2 heparinas de bajo peso molecular, de diferentes casas comerciales, tienen un efecto biológico similar, es mediante un ensayo clínico. Por lo anterior, se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Las propiedades farmacodinámicas (prevención de incidencia de trombosis venosa profunda proximal, embolismo pulmonar, muerte relacionada tromboembolismo venoso y actividad anti-FIIa y anti FXa) de la enoxaparina biocomparable son terapéuticamente no inferiores a las propiedades farmacodinámicas de la enoxaparina de referencia, en dosis equivalentes, en pacientes posoperados de artroplastia total de cadera o rodilla?

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, comparativo, paralelo, prospectivo, de no inferioridad, en el servicio de Reconstrucción Articular de Cadera y Rodilla, del Instituto Nacional de Rehabilitación. Previamente fue sometido y aprobado por el comité de investigación y bioética de esta institución. El medicamento de prueba fue la Enoxaparina Sódica (Laboratorios PiSA®) y el de referencia, la Enoxaparina Clexane® (Sanofi Aventis). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El objetivo fue obtener una base de datos de 140 pacientes, que cumplieran con los criterios de inclusión, divididos en 2 grupos (cadera y rodilla) y subdivididos en grupos de 35 pacientes, los cuales a su vez se dividieron en 2 de acuerdo a la marca de enoxaparina administrada. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico de coxartrosis o gonatrosis, candidatos a Artroplastia total, edad > 25 y < 75 años, peso de al menos 45 kg y un máximo de 100 kg IMC menor o igual a 30 (evitando pacientes con diagnóstico de obesidad), resultados normales del examen por Ultrasonografía Doppler de las extremidades inferiores, uso anestesia regional, índice de masa corporal <30 kg/m², que desearan participar y que firmen la hoja de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: tabaquismo o alcoholismo latente, pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina o con niveles de creatinina en sangre sobre 30 mg/dL o hepática severa determinada por enzimas hepáticas, pacientes con ingesta de medicamentos que pudieran tener interacciones farmacológicas con la enoxaparina: antagonistas de la vitamina K, aspirina u otros inhibidores plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos o dextrán.

Los criterios de eliminación fueron: alteraciones de sangrado latentes, alergia conocida al yodo o medio de contraste radiopaco, si fueron sometidos a un reemplazo previo de la misma cadera, si está o estuvieron bajo terapia anticoagulante o antiplaquetaria durante 8 días previos a la cirugía, historia reciente de tromboembolismo, insuficiencia venosa crónica, resultados hemostáticos de laboratorios preoperatorios anormales o historia de sangrados, endocarditis, hipertensión arterial no controlada, infarto cerebral o infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca y que no proporcione su consentimiento informado y enfermedad (es) intercurrente (s) o accidente que amerite hospitalización.

Para la evaluación del tromboembolismo, se estudió de forma clínica los signos y síntomas de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o ambos. En segundo lugar, se realizaron USG Doppler, por 2 médicos adscritos especializados en imagenología vascular, evaluando los siguientes parámetros: flujo, visualización de trombos, compresibilidad y aumento de volumen. Los trombos por arriba de la vena poplítea se consideraron trombosis profunda proximal y por debajo, distal. La evaluación preoperatoria se consideró 2 a 4 días antes de la cirugía y posteriormente se evaluaron los días 4° y 11°. El régimen profiláctico utilizado fue la dosis de 40mg/0.4mL de enoxaparina (de referencia o la biocomparable) por vía subcutánea, en intervalos de 24hrs. La primera dosis fue administrada 12 horas antes de la cirugía. Doce horas después del posoperatorio se reinició el tratamiento y se continuó por 21 días. La evaluación de los parámetros se realizó hasta el día 11. Se llevó seguimiento de los tratamientos concomitantes, para que no hubiera variación entre ellos y no existiera algún medicamento que condicionara la

modificación de los resultados, con excepción de cambio de antibiótico en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. Los parámetros trombolastométricos que se estudiaron fueron tiempo de trombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), hemoglobina (Hb) y plaquetas (PLQ). Estos fueron medidos de forma basal y los días 1, 2, 4 y 11 del posoperatorio, para considerar el efecto de sangrado que se pudiera presentar por la profilaxis con el anticoagulante. Se consideró un conteo plaquetario disminuido por debajo de 40%.

La determinación de los factores anti-FXa y anti-FIIa fue realizada mediante la toma de muestras sanguíneas antes y después de la primera administración de enoxaparina 12hrs antes de la cirugía. Se consideraron los tiempos de muestreo: el t=1 a las 1.5 h; t=2 a las 3 h, t=3 a las 4 h, t=4 a las 5 h y t=5 a las 12 h. El muestreo tuvo un margen de tolerancia de ± 10 minutos, para evitar sesgos de medición. La aleatorización se llevó a cabo por el laboratorio patrocinador de acuerdo al método de Gerard E. Dallal PhD, asociado con el sitio Web Randomization.com. Se entregaron sobres cerrados que fueron abiertos al momento de la asignación del medicamento previo a la administración.

Fuente de Financiamiento. El estudio fue patrocinado por laboratorios PiSA S.A. de C.V. sin desempeñar un papel importante en los resultados de la investigación. Ningún investigador o colaborador recibieron algún aporte económico por la realización de este estudio.

Métodos Estadísticos

Se utilizó una prueba de t para muestras relacionadas para la comparación de las velocidades de flujo de la onda espectral (USG Doppler) antes de la cirugía y a la medición final. Para la comparación de los valores basales y finales de los valores trombolastométricos y los valores de laboratorio se utilizó también una prueba de T de Welch. Para determinar si los valores obtenidos para análisis estadístico de los cuatro parámetros farmacodinámicos: $A_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y TMR tenían una distribución normal, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Posteriormente para observar si existía alguna diferencia significativa se utilizó la prueba de t de Welch para muestras relacionadas.

RESULTADOS

De Junio de 2013 a Febrero de 2014 se estudiaron 141 pacientes candidatos a reemplazo total de cadera o rodilla, de los cuales 136 concluyeron el estudio, 2 lo abandonaron, 1 fue reemplazado y 3 presentaron eventos adversos serios (EAS). Fueron incluidos 106 mujeres (52 del grupo del medicamento de referencia y 54 del medicamento biocomparable) y 35 hombres (18 del grupo del de referencia y 17 del biocomparable). Las características demográficas de los pacientes se encuentran detalladas en el cuadro 1, observando homogeneidad en ambos grupos.

Los resultados basales de los laboratorios no tuvieron una diferencia significativa entre ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en los parámetros trombolastométricos basales y en los días posquirúrgicos previamente indicados, entre ambos grupos. Se observó una diferencia significativa entre los valores de las mediciones basales y las finales de Hb y PLQ en ambos grupos. Sin embargo, sólo en el grupo de referencia se observó una diferencia significativa en el TTP y en el grupo de la enoxaparina biocomparable se observó una diferencia significativa en el valor de TP. La evidencia muestra que no existe diferencia estadística entre las medias de ambos laboratorios por lo que estadísticamente el efecto es el mismo entre los pacientes a un nivel de confianza del 95%. El cuadro del “porcentaje de cambio”, como su nombre lo indica muestra el rango del cambio porcentual entre los datos basales y finales en cada uno de los rubros indicados. El significado del porcentaje de cambio negativo implica que existe una disminución entre los datos basales a los finales; por su parte, cuando el cambio es positivo implica que la variable incrementó del basal al final. En este sentido, y como se puede apreciar en el cuadro anterior, ambos fármacos tienen el efectos similares al disminuir los niveles de hb y el TP.

En la evaluación de tromboembolismo se encontraron 2 eventos trombóticos profundos distales en el grupo de referencia. Un evento para el subgrupo de cadera y 1 en rodilla. En el grupo de enoxaparina biocomparable, se encontró solo un evento trombótico venoso profundo distal, en el subgrupo de rodilla. Los tres eventos se presentaron en las venas tibiales y poplíteas. Es importante denotar que no hubo ningún evento trombótico venoso profundo proximal, así como tampoco hubo muertes relacionadas con TVP o sangrado, eventos de tromboembolia pulmonar o complicaciones por sangrado (cuadro 2).

Dentro del estudio clínico se presentaron 3 Eventos Adversos Serios de los cuales 1 no fue relacionado al medicamento y 2 de ellos posiblemente relacionados (cuadro 2). El porcentaje de eventos adversos en el total de la población fue de 2.14% (Trombosis venosa profunda 1.42% e Isquemia cerebral transitoria 0.71%). El porcentaje de eventos adversos entre cada grupo estudiado fue de 1.4% para el grupo biocomparable y 2.8% para el grupo de referencia. La incidencia en hasta 3 meses de presentar trombosis venosa profunda es similar entre cadera y rodilla, con una diferencia de 0.7% (2.8% en cadera vs. 2.1% en rodilla).⁸

En cuanto al USG Doppler, se observó que las velocidades de flujo en el orden espectral, fueron similares tanto en el grupo de enoxaparina biocomparable como el de referencia, exceptuando la Vena Femoral Común Izquierda, en donde el grupo de referencia presentó una media mayor que en la presentada por el grupo biocomparable (cuadros 3 y 4). Se realizó una prueba de dos colas al 95% de significancia, la

región de rechazo de la hipótesis nula (H_0) corresponde a los valores en los cuales la T estimada es mayor o igual al valor crítico de tablas t. Los datos arrojados en la prueba t de Welch, para comparar las medias, en cada uno de los rubros para ambos medicamentos, se puede observar que para cada una de las medias analizadas son estadísticamente similares a excepción de la VM de la Vena Femoral Común izquierda.

Se muestra en los cuadros 5 y 6 la estadística descriptiva de los factores Xa y IIa. Las muestras de plasma obtenidas de los pacientes fueron entregadas a Laboratorios Clínicos de Puebla S.A. de C.V., para la determinación de la farmacodinamia anti-FXa y anti-FIIa. El análisis de la actividad anti-FIIa quien mostró que el tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) de este parámetro se alcanza significativamente más temprano en quienes se administró el medicamento biocomparable siendo a las 2.816 h, que en quienes se administró el medicamento de referencia, la cual alcanzo un tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) de 4.9 h. El análisis de la actividad anti-FXa demostró que ninguno de los parámetros farmacodinámicos de actividad anti-FXa fue significativamente diferente entre ambas preparaciones A (referencia) y B (biocomparable). Los valores obtenidos para el medicamento de referencia en Actividad anti-FIIa fueron los siguientes; $A_{m\acute{a}x}= 2.661\text{UI}/\text{mL}$, $t_{m\acute{a}x}= 4.98\text{ h}$, $ABC_{0-12}=20.845\text{ UI}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Mientras que para el medicamento biocomparable los valores obtenidos fueron los siguientes; $A_{m\acute{a}x}= 2.638\text{ UI}/\text{mL}$, $t_{m\acute{a}x}=2.816\text{ h}$, $ABC_{0-12}=19.351\text{ UI}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (figura 1).

En la actividad anti-FXa los valores obtenidos para el medicamento de referencia fueron los siguientes; $A_{m\acute{a}x}= 7.215\text{ UI}/\text{mL}$, $t_{m\acute{a}x}= 5.45\text{ h}$, $ABC_{0-12} 38.702\text{ UI}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Mientras que para el medicamento biocomparable se obtuvieron los siguientes valores; $A_{m\acute{a}x}= 7.387\text{ UI}/\text{mL}$, $t_{m\acute{a}x}= 4.012\text{ h}$, $ABC_{0-12} 32.872\text{ UI}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (figura 2).

DISCUSIÓN

Los estudios de Bioequivalencia tienen la función de determinar si un fármaco es no inferior al fármaco innovador. Este estudio clínico, mediante el uso de pruebas de farmacodinamia, el seguimiento clínico y el uso de ultrasonido Doppler, demostró que en efecto, el medicamento biocomparable, es similar o no inferior al medicamento de referencia. Nuestros criterios de comparabilidad se basaron en la aparición de trombosis venosa profunda, de las cuales se encontraron 2 casos, siendo 1 (1.07%) para cada grupo estudiado. En otros estudios el rango varía desde 0 a 5.4%.⁶⁻⁹ También se utilizaron los parámetros del USG Doppler, los cuales no mostraron ninguna diferencia significativa y la actividad de los Factores anti-FXa y anti-FIIa. Asimismo, no se reportaron muertes o complicaciones hemorrágicas, como en otros estudios.^{6,10} En el USG Doppler se observó que las velocidades de flujo en la Vena Femoral Común Izquierda el grupo de referencia presentó una media mayor a la presentada por el biocomparable. Esto puede ser explicado debido a que se observó en la mayoría de los pacientes, que no podían ser medidos de forma adecuada, que el edema de los tejidos blandos dificultaba las mediciones, alterando las velocidades de flujo. Cabe mencionar, que a pesar de que se pudo hacer el diagnóstico de trombosis venosa profunda, el ultrasonido Doppler per se, no es tan sensible o específico para el diagnóstico de TVP⁶, aunque si más seguro. Debido a que no siempre es posible cuantificar un fármaco en sangre y sus derivados y por ende caracterizar un perfil farmacocinético, el estudio de Farmacodinamia representa la mejor alternativa en la evaluación de la calidad del medicamento. En los valores farmacodinámicos se observó que no hubo diferencia entre ambos medicamentos, con excepción en el tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima ($T_{max}=2.816$ h) para el factor anti-IIa, el cual fue más corto en el grupo biocomparable, en comparativa con el grupo de referencia. Aun cuando fue significativa la diferencia entre un medicamento y el otro, se podría explicar este efecto debido a la variabilidad de los intervalos de tiempo en que se tomaron las muestras, a pesar de los esfuerzos por realizarlos en un mismo tiempo, siendo esta variable la más afectada. Mientras tanto para poder establecer un criterio de similitud entre ambos medicamentos los parámetros Farmacocinéticos/Farmacodinámicos A_{max} , ABC_{0-12} y t_{max} juegan un papel muy importante siendo de estos tres los más importantes la actividad máxima y el Área Bajo la Curva, no encontrando diferencias significativas entre ambos medicamentos. La actividad anti-FXa es 10 veces mayor que la actividad anti-FIIa, por lo que el hecho de contar con un tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (T_{max}) similar del factor anti-Xa en ambos grupos, el ABC_{0-t} y la A_{max} , nos permite inferir que ambos fármacos tienen una farmacocinética/farmacodinamia similar. Además de la medición del efecto terapéutico, está directamente relacionado con el poder antitrombótico de la enoxaparina, el cual a su vez está mediado por el efecto inhibitor del factor Xa.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados clínicos y de laboratorios, las velocidades de flujo en el orden espectral (USG Doppler) y los valores farmacodinámicos obtenidos, la Enoxaparina biocomparable es al menos tan eficaz y seguro como el medicamento de referencia, ya que presentan medias estadísticamente similares. De este modo, se enfatiza que el medicamento de prueba es **BIOCOMPARABLE** con respecto al medicamento de referencia.

REFERENCIAS

1. Leclerc J R, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme, G. H., l'Esperance, B., Demers, C., et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:619-626.
2. Prandoni P. Prevention and treatment of venous thromboembolism with low-molecular weight heparins: clinical implications of the recent European guidelines. *Thrombosis Journal* 2008; 6:13-17.
3. Vallano A, Arnau JM, Miralda GP, Pérez-Bartolí J. Use of venous thromboprophylaxis and adherence to guideline recommendations: a cross-sectional study. *Thromb J.* 2004 1;2:1-7
4. Geerts, W. H., Heit, J. A., Clagett, G. P., Pineo, G. F., Colwell, C. W., Anderson, F. A., et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:Suppl:312S-334S.
5. Sandler, D., Duncan, J., Ward, P., Lamont, A., Sherriff, S., Martin, J., et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *The Lancet*, 1984;324:8405:716-719.
6. Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994;37:480-487.
7. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1239-1250.
8. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994;271:1780-1785. [Erratum, *JAMA* 1995;273:288.]
9. Sharrock, N. E., Go, G., Harpel, P. C., Ranawat, C. S., Sculco, T. P., Salvati, E. A. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1995;319:16-27.
10. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thrombosis J* 2011;9(17):1-7.
11. Kapoor, A., Labonte, A. J., Winter, M. R., Segal, J. B., Silliman, R. A., Katz, J. N., et al. Risk of venous thromboembolism after total hip and knee replacement in older adults with comorbidity and co-occurring comorbidities in the Nationwide Inpatient Sample (2003-2006). *BMC Geriatrics* 2012;63:1-7
12. Turpie, A. G., Levine, M. N., Hirsh, J., Carter, C. J., Jay, R. M., Powers, P. J., et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med.* 1987;315:925-929
13. Leizorovicz, A., Haugh, M. C., Chapuis, F. R., Samama, M. M., Boissel, J. P. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:13-20
14. Desjardins L, Bara L, Boutitie F. Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient's characteristics, and outcome in the MEDENOX study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:519-526.

15. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and Time Course of Thromboembolic Outcomes Following Total Hip or Knee Arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1525-1531.

Cuadros e Ilustraciones.

Cuadro 1 Características Demográficas de los Pacientes de ambos grupos.

<i>Determinación</i> <i>n</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Rodilla</i>		<i>Cadera</i>	
		<i>Media</i>	<i>p*</i>	<i>Media</i>	<i>p*</i>
Peso (kg)	PiSA	68.48±9.37	0.304	69.5±13.33	0.62
	Clexane®	69.03±9.08		66.37±9.11	
Edad (años)	PiSA	64.16±7.9	0.688	51.75±15.92	0.92
	Clexane®	63.64±7.34		56.13±15.52	
Talla (cm)	PiSA	158.63±7.11	0.951	160.9±10.66	0.55
	Clexane®	159.83±7.33		153.88±25.27	
IMC (kg/m ²)	PiSA	27.39±3.22	0.531	26.88±3.3	0.64
	Clexane®	27±2.77		27.01±3.67	
Cintura (cm)	PiSA	91.86±11.34	0.475	91.5±9.96	0.51
	Clexane®	92.83±12.9		92.13±11.05	
Cadera (cm)	PiSA	116.50±14.18	0.746	113.84±15.45	0.37
	Clexane®	118.41±16.83		116.16±14.07	

IMC (Índice de Masa Corporal) *p<0.005

Se observó la homogeneidad de ambos grupos, siendo importante remarcar que no existió una diferencia significativa en el índice de masa corporal, importante parámetro para aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda.

Cuadro 2. Relación de Eventos Trombóticos en Ambos Grupos del Estudio.

Variable	Clexane®		PiSA	
	Cadera	Rodilla	Cadera	Rodilla
# Eventos trombóticos venosos profundos proximales	0	0	0	0
# Eventos trombóticos venosos profundos distales	1	1	0	1
# Muertes relacionadas a Trombosis Venosa Profunda	0	0	0	0
# Eventos de embolia Pulmonar	0	0	0	0
# Complicaciones por Sangrado	0	0	0	0

Cuadro 3. Valores promedio de las velocidades de flujo del miembro pélvico derecho.

VALORES PROMEDIOS		BASALES		P(<=t) dos	FINALES		P(<=t) dos colas
MIEMBRO	Velocidad	Clexan	PiSA		Clexane	PiSA	
Vena Iliaca Externa	VR (cm/	9.66	9.32	0.94	9.93	9.46	0.69
	VM (cm/	20.31	20.22	0.94	25.04	23.54	0.43
Vena Femoral Común	VR (cm/	7.02	7.68	0.40	8.50	8.31	0.86
	VM (cm/	15.18	15.63	0.75	17.10	16.50	0.70
Vena Poplítea	VR (cm/	4.90	5.27	0.49	5.68	4.99	0.22
	VM (cm/	10.87	11.60	0.46	11.72	10.17	0.11

Cuadro 4. Valores promedio de las velocidades de flujo del miembro pélvico izquierdo.

VALORES PROMEDIOS		BASALES		P(<=t) dos	FINALES		P(<=t) dos colas
MIEMBRO	Velocidad	Clexane	PiSA		Clexane	PiSA	
Vena Iliaca Externa	VR (cm/	7.31	8.49	0.13	8.12	8.06	0.94
	VM (cm/	18.78	17.77	0.44	20.86	18.81	0.08
Vena Femoral Común	VR (cm/	6.5	7.03	0.40	6.94	6.20	0.21
	VM (cm/	14.34	13.55	0.53	18.30	14.25	0.01
Vena Poplítea	VR (cm/	5.19	5.87	0.26	5.50	5.21	0.62
	VM (cm/	9.68	10.71	0.17	11.01	9.91	0.29

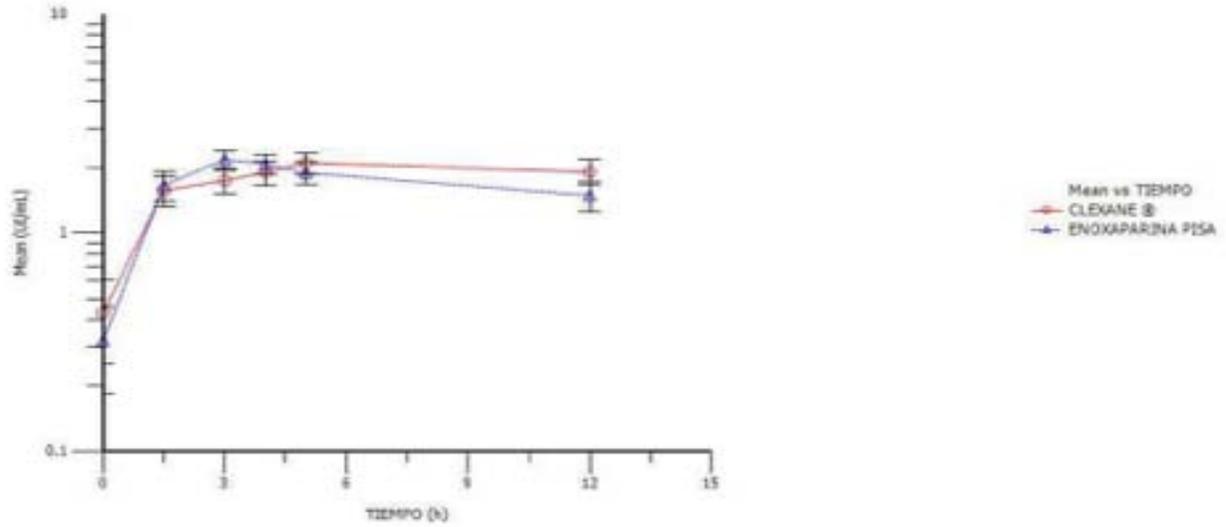
Cuadro 5. Estadística descriptiva de parámetros farmacodinámicos de anti-FIIa.

	ANTI-FIIa DOSIS 40 UI/mL CLEXANE A						ANTI-FIIa DOSIS 40 UI/mL ENOXAPARINA B					
	Amá x	Tmáx	T 1/2	ABC 0-12	ABC ^{0-∞}	TMR	Amá x	Tmáx	T 1/2	ABC ⁰⁻¹²	ABC ^{0-∞}	TM R
	(UI/ mL)	(h)	(h)	(UI* h/ mL)	(UI*h/ mL)	(h)	(UI/ mL)	(h)	(h)	(UI*h /mL)	(UI*h /mL)	(h)
MEDIA	2.661	4.980	97.86 1	20.84 5	452.65 1	6.025	2.638	2.816	20.78 5	19.35 1	81.11 4	5.45 2
MEDIAN A	3.100	4.000	11.62 8	23.97 7	49.242	6.406	3.100	3.00	12.84 0	19.04 9	45.88 9	5.95 1
MIN	0.000	0.080	6.639	0.000	36.448	0.080	0.080	0.080	2.732	0.000	19.97 6	1.14 3
MAX	3.500	13.25 0	427.9 85	41.67 9	2012.1 33	10.67 4	3.500	5.000	55.61 4	37.36 7	251.6 39	7.53 8
DESV. EST	1.111	4.396	184.8 79	13.73 5	872.37 4	2.141	1.060	1.277	18.90 4	12.31 6	76.00 1	1.54 2
C.V%	41.74 9	88.27 8	188.9 20	65.89 1	192.72 5	35.53 3	40.17 5	45.34 6	90.94 9	63.64 4	93.69 6	28.2 80

Cuadro 6. Estadística descriptiva de parámetros farmacodinámicos de anti-Fxa

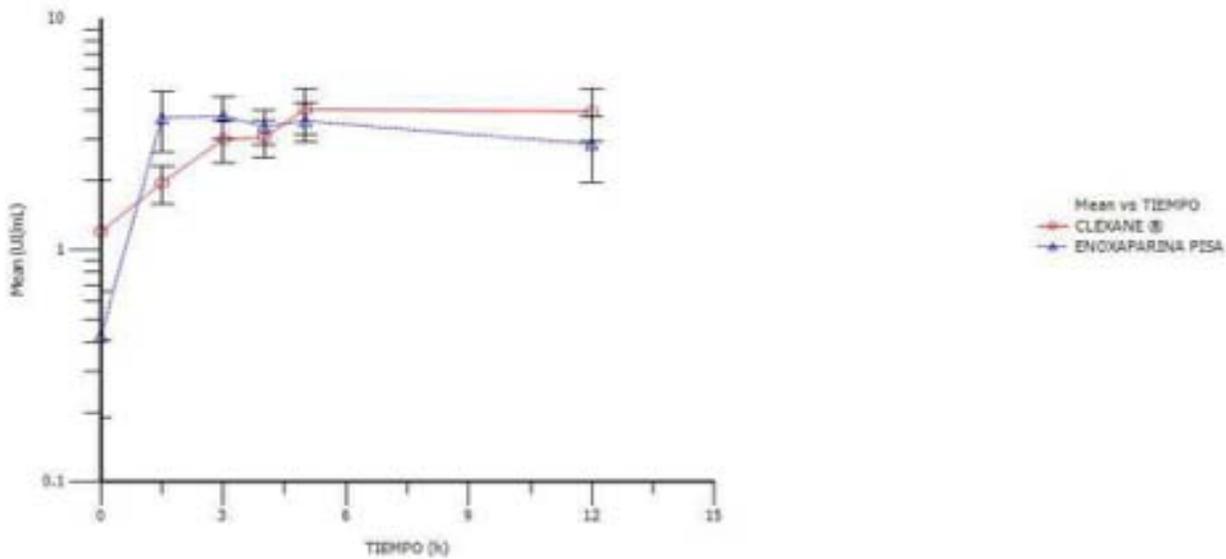
	ANTI-Fila DOSIS 40 UI/mL CLEXANE A						ANTI-Fila DOSIS 40 UI/mL ENOXAPARINA B					
	Amá x	Tmá x	T 1/2	ABC 0-12	ABC _{0-∞}	TMR	Amá x	Tmá x	T 1/2	ABC 0-12	ABC 0-∞	TMR
	(UI/ mL)	(h)	(h)	(UI* h/ mL)	(UI*h/ mL)	(h)	(UI/ mL)	(h)	(h)	(UI*h /mL)	(UI*h /mL)	(h)
MEDIA	7.215	5.450	10.06 9	38.70 2	42.775	6.226	7.387	4.012	13.50 5	32.87 2	69.67 5	5.348
MEDIAN A	5.160	4.000	6.83	27.75 5	34.915	6.235	5.580	3.080	13.44 7	24.81 2	24.20 6	5.408
MIN	0.400	0.080	1.553	0.838	3.063	2.027	0.160	1.500	3.186	0.233	2.001	1.916
MAX	24.57 0	13.25 0	27.13 5	150.6 49	98.673	10.65 6	24.60 0	12.00 0	22.73 0	125.8 22	212.1 31	9.062
DESV. EST	6.760	4.280	9.101	36.36 1	38.457	2.131	6.667	2.542	9.017	29.37 3	88.93 3	1.682
C.V%	93.69 1	78.53 0	90.38 7	89.90 5	89.905	34.22 9	90.25 7	63.36 4	66.77 1	89.35 7	127.6 39	31.44 9

Título Figura 1 Actividad del Factor IIa



En la **Figura I** se muestra que la T_{max} se alcanzó antes en la actividad del Factor IIa en los pacientes que recibieron la Enoxaparina PiSA, en contraste con los que recibieron la Enoxaparina de Clexane®.

Título **Figura 2** Actividad del Factor Xa



En la Figura II, se muestra la actividad del factor Xa, donde no hay una variabilidad entre ambos medicamentos.