



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Riesgo de tromboembolismo venoso en la trombopprofilaxis entre aspirina y heparinas de bajo peso molecular tras una artroplastia total de cadera o artroplastia total de rodilla. Revisión sistemática y metaanálisis

Jorge H. Núñez^{a,b,*}, Felipe Moreira^b, Berta Escudero-Cisneros^a,
Judith Martínez-Peña^a, David Bosch-García^a, Francesc Anglès^a
y Ernesto Guerra-Farfán^b

^a Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Universitario de Mutua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Arthro-Esport, Centro Médico Teknon, Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 15 de febrero de 2023; aceptado el 27 de julio de 2023

Disponible en Internet el 6 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Aspirina;
Heparina;
Artroplastia total de
rodilla;
Artroplastia total de
cadera;
Trombosis venosa
profunda;
Tromboembolismo
pulmonar

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la aspirina vs. las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV), trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR) y/o artroplastia total de cadera (ATC).

Materiales y métodos: Revisión sistemática y metaanálisis. Se seleccionaron 16 estudios. Se analizaron el riesgo de TEV, TVP y TEP. También se analizó la mortalidad, riesgo de sangrado y complicaciones de la herida quirúrgica.

Resultados: Doscientos cuarenta y ocho mil cuatrocientos sesenta y un (248.461) pacientes fueron incluidos; 176.406 pacientes con trombopprofilaxis con HBPM y 72.055 pacientes con trombopprofilaxis con aspirina. No hubo diferencias significativas en el riesgo del TEV (OR = 0,93; IC 95%: 0,69-1,26; p = 0,64), TVP (OR = 0,72; IC 95%: 0,43-1,20; p = 0,21) ni TEP (OR = 1,13; IC 95%: 0,86-1,49; p = 0,38) entre ambos grupos. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la mortalidad (p = 0,30), sangrado (p = 0,22), ni complicaciones en la herida quirúrgica (p = 0,85) entre ambos grupos. Estos mismos hallazgos se encontraron en el subanálisis de solo ensayos clínicos aleatorizados (p > 0,05).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hassan2803med@gmail.com (J.H. Núñez).

Conclusiones: No se halló mayor riesgo de TEP, TVP, ni TEV entre los pacientes con tromboprofilaxis con aspirina vs. a los pacientes con tromboprofilaxis con HBPM. Tampoco se halló mayor mortalidad, mayor sangrado, ni mayores complicaciones en la herida quirúrgica entre los pacientes con tromboprofilaxis con aspirina vs. a los pacientes con tromboprofilaxis con HBPM.

© 2023 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Aspirin;
Heparin;
Total knee
arthroplasty;
Total hip
arthroplasty;
Deep vein
thrombosis;
Pulmonary embolism

Risk of venous thromboembolism in thromboprophylaxis between aspirin and low molecular weight heparins after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty: Systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the efficacy of aspirin versus low molecular weight heparins (LMWH) for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients undergoing total knee arthroplasty (TKA) and/or total hip arthroplasty (THA).

Materials and methods: Systematic review and meta-analysis. Sixteen studies were selected. The risk of VTE, DVT and PE were analyzed. Mortality, risk of bleeding and surgical wound complications was also analyzed.

Results: 248,461 patients were included. 176,406 patients with thromboprophylaxis with LMWH and 72,055 patients with aspirin thromboprophylaxis. There were no significant differences in the risk of VTE (OR = 0.93; 95% CI: 0.69–1.26; $P = .64$), DVT (OR = 0.72; 95% CI: 0.43–1.20; $P = .21$) or PE (OR = 1.13; 95% CI: 0.86–1.49; $P = .38$) between both groups. No significant differences were found in mortality ($P = .30$), bleeding ($P = .22$), or complications in the surgical wound ($P = .85$) between both groups. These same findings were found in the sub-analysis of only randomized clinical trials ($P > .05$).

Conclusions: No increased risk of PE, DVT, or VTE was found among patients with aspirin thromboprophylaxis versus patients with LMWH thromboprophylaxis. There was also no greater mortality, greater bleeding, or greater complications in the surgical wound found among patients with aspirin thromboprophylaxis versus patients with LMWH thromboprophylaxis.

© 2023 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los últimos años ha habido un aumento considerable en el volumen de casos de cirugía electiva de artroplastias de cadera y rodilla¹. Anualmente, aproximadamente 1,5 millones de artroplastia total de cadera (ATC) y de artroplastia total de rodilla (ATR) se realizan en los EE. UU. A nivel de España se reportan más de 40.000 ATR primarias y 35.000 ATC primarias anuales². El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), continúa siendo una complicación severa tras una ATC o una ATR³.

Históricamente, Johnson et al., en un estudio de 7.959 pacientes sometidos a ATC, informaron una tasa de TEP no mortal de 7,89% y una tasa de TEP mortal de 1,04% en las primeras cinco semanas postoperatorias; lo que convertiría al TEP en la causa de mortalidad más alta tras una ATC durante las primeras semanas postoperatorias⁴. Stulberg et al. reportaron en su serie de 638 pacientes sometidos a ATR, en la que 49 pacientes que no recibieron profilaxis sin darse cuenta, que 83% de estos pacientes desarrollaron una TVP⁵. Ante estos resultados se desarrollaron estrategias seguras y efectivas para la profilaxis TEV tras una ATC y/o

ATR^{3,6}. Actualmente, al mes postoperatorio, el TEV sintomático se produce entre 0,6 y 1,4% de los pacientes que siguen estos procedimientos, incluso con estrategias para prevenir el TEV⁶.

Dentro de los fármacos utilizados para tromboprofilaxis química tras una ATR y/o ATC están los anticoagulantes orales (ACO), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la aspirina. Las HBPM, como la enoxaparina, dalteparina, bemiparina, etc., han informado tasas de TVP para la ATC de 3,4 a 20,8% y tasas de TEP no mortal entre 0 a 0,5%; y tasas de TVP para ATR entre 23 a 45% y tasas de TEP no mortal de 0 a 0,2% al mes postoperatorio⁷⁻⁹. Actualmente la enoxaparina, una HBPM, es la terapia farmacológica para tromboprofilaxis tras una ATC y/o ATR más usada en España¹⁰. No obstante, se ha demostrado que la aspirina (AAS), también es un agente profiláctico eficaz tras una ATC y ATR con tasas informadas de TVP de hasta 2,6%, y tasas de TEP no mortales entre 0,14 y 0,6% a los 90 días postoperatorios^{11,12}.

Debido a su bajo costo, seguridad percibida, facilidad de administración y evidencia de estudios observacionales, el uso de tromboprofilaxis con AAS ha aumentado en EE. UU. sobre todo desde el 2010^{3,13}. Abdel et al., en su reporte de tendencias actuales, publicado en el 2021, entre cirujanos

de rodilla y cadera americanos hallaron que la aspirina y las medidas mecánicas son las medidas más comunes para la profilaxis del TEV tras una ATC y ATR primaria (ATC: 95% en el 2021, 87% en 2018 y 20% en 2009; y ATR: 97% en el 2021, 88% en 2018 y 20% en 2009)¹³. De esta misma manera, el Consenso Internacional sobre Tromboembolismo Venoso (ICM-VTE), publicado el 2021 proporcionó una recomendación «fuerte» para el uso de aspirina como profilaxis tras una ATC o ATR³.

Sin embargo, en el 2022 el ensayo clínico aleatorizado (ECA) CRISTAL, el ECA con mayor cantidad de pacientes hasta la fecha sobre este tema, 9.711 pacientes, hallaron que entre los sometidos a ATC o ATR por osteoartritis, la aspirina en comparación con la enoxaparina resultó en una tasa significativamente mayor de TEV sintomático (definida como TVP por debajo o por encima de la rodilla o TEP) dentro de los 90 días postoperatorios¹⁴. Debido a que en España el cambio de HBPM a AAS para la tromboprofilaxis tras una ATR o ATC supone un gran cambio de los protocolos actuales¹⁵, el objetivo de este estudio es, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, evaluar la eficacia de la aspirina vs. la HBPM para la profilaxis de la TEV, TVP y TEP en pacientes sometidos a ATR y/o ATC, con la hipótesis de que en pacientes intervenidos de una ATR y/o ATC, ¿es igualmente efectiva la administración de AAS en comparación con la HBPM para la tromboprofilaxis? Como objetivos secundarios se evaluará el riesgo de sangrado y complicaciones en las heridas quirúrgicas.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda de literatura

Revisión sistemática con metaanálisis (PROSPERO: ID CRD42023398140). La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁶ y las recomendaciones del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁷. La búsqueda electrónica se realizó entre febrero y abril del 2023. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, Medline y Ovid utilizando los siguientes términos: en inglés «total hip arthroplasty», «total knee arthroplasty», «aspirin», «low molecular weight heparin», «complications», «deep vein thrombosis», «pulmonary embolism»; y en castellano «artroplastia total de cadera», «artroplastia total de rodilla», «aspirina», «heparina de bajo peso molecular», «complicaciones», «trombosis venosa profunda», «tromboembolismo de pulmonar». La estrategia de búsqueda se presenta en el [Anexo 1](#). Las estrategias adicionales para identificar estudios incluyeron la consulta con expertos y la utilización de las funciones de «artículos relacionados». La búsqueda bibliográfica se restringió a los idiomas español e inglés.

Criterio de elegibilidad

Los criterios de inclusión para la identificación de los estudios fueron los siguientes: 1) Estudios que compararan aspirina vs. HBPM en cirugía ortopédica de ATC y/o ATR, con un periodo de seguimiento mínimo de cuatro semanas. El

periodo de seguimiento mínimo de cuatro semanas se tomó debido a que la mayoría de los estudios recomiendan medidas profilácticas durante al menos cuatro semanas tras la cirugía, por lo que los estudios con un seguimiento inferior a este periodo pueden no proporcionar información relevante sobre la efectividad del tratamiento profiláctico completo. 2) Estudios prospectivos aleatorizados, estudios prospectivos no aleatorizados y estudios retrospectivos que describían características demográficas de los pacientes; y 3) estudios que reportan complicaciones postoperatorias mediante tasas de incidencia, sobre todo riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Se excluyeron: 1) Estudios en animales. 2) Estudios con un tamaño de muestra de menor de 40 pacientes. Se excluyó estudios menores de 40 pacientes para aumentar la precisión y la confiabilidad de los resultados, y para reducir el sesgo y la variabilidad en los resultados. 3) Estudios que informaron complicaciones mediante un porcentaje acumulativo o «sí/no». 4) Estudios de más de 20 años de antigüedad.

Selección de estudios

Dos autores (JN, FM) evaluaron la elegibilidad de los resultados de la búsqueda. Se realizó una lectura detallada de los estudios que cumplieren con los criterios de inclusión. Si había un conflicto entre los dos revisores, se consultaba a un tercer revisor (JM) para tomar una decisión.

Extracción de datos

Los datos se extrajeron de los textos principales y de los anexos complementarios de los estudios. La extracción de datos fue realizada por dos revisores para garantizar que los datos se extrajeran de manera adecuada. Los datos extraídos de los estudios incluidos se realizaron de la siguiente manera: I) Características generales como primer autor, año de publicación, diseño del estudio, ubicación del estudio, número de pacientes incluidos y seguimiento; II) los datos demográficos de los pacientes incluidos como edad, sexo, comorbilidades (especialmente antecedentes de TVP o TEP); III) los datos de la cirugía como tipo de cirugía (ATC o ATR); IV) tipo, dosis y duración de la tromboprofilaxis; V) día de la movilización; y V) resultados clínicos. El resultado clínico primario fue el riesgo de TVP o TEP. Los resultados clínicos secundarios incluyeron mortalidad, eventos hemorrágicos y complicaciones de la herida (hasta el último seguimiento).

Evaluación de la calidad

La calidad de los ECA se evaluó según el *software* Review Manager (RevMan) versión 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2014) para evaluar el riesgo de sesgo. Los métodos de evaluación consistieron en los siguientes pasos: generación de secuencias aleatorias, ocultamiento de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos e informe de resultados selectivo. Las puntuaciones en estos dominios se destinan en una evaluación general del riesgo general de sesgo para un ECA dado: I) «bajo riesgo de sesgo»; II) «algunas preocupaciones»; o III) «alto riesgo de sesgo». También se

evaluó la calidad de los estudios ECA y del resto de estudio no aleatorizados mediante la herramienta de evaluación de métodos mixtos (*Mixed Methods Appraisal Tool* [MMAT]), versión 2018¹⁸. Los criterios de calidad metodológica y los resultados se presentan en el [Anexo 2](#).

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas fueron media y desviación estándar (DE) para variables continuas y recuento y porcentaje para variables categóricas. El metaanálisis se realizó con el *software* Review Manager (versión 5.3) de la comunidad Cochrane. Para las variables binarias se utilizó el *odds ratio* (OR) para la evaluación, mientras que para las variables continuas se aplicó la diferencia de medias estándar (DME) con un intervalo de confianza (IC) de 95%. La heterogeneidad de los estudios se estimó mediante la prueba de I^2 . Se aplicó el modelo de varianza inversa de efectos aleatorios. La significación estadística se definió como un valor p de dos colas de $< 0,05$.

Resultados

Resultados de búsqueda y artículos incluidos

Nuestra búsqueda arrojó 711 artículos publicados (PubMed: 525, Embase: 114, Medline: 46 y Ovid 22). Después de descartar los duplicados, seleccionar los criterios de inclusión y aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron 15 artículos para el análisis ([fig. 1](#))^{14,19-32}. La [figura 2](#) proporciona el resumen del riesgo de sesgo de los ECA, y el [Anexo 2](#) proporciona el resumen de riesgo de todos los estudios incluidos^{14,19-32}.

Características de los estudios

Las características generales de cada estudio se muestran en la [tabla 1](#)^{14,19-32}. Siete artículos incluidos fueron estudios retrospectivos^{19,25,27,31,32}, dos fueron prospectivo no aleatorizado^{22,23} y seis fueron ECA^{14,24,26,28-30}. El metaanálisis incluyó un total de 248.461 pacientes, con 176.406 pacientes con tromboprolaxis con HBPM y 72.055 pacientes con tromboprolaxis con aspirina^{14,19-32}. La edad media fue de 65,3 (DE 3,9) en los pacientes con HBPM y de 66,1 (DE 5,4) en los pacientes con aspirina^{14,22,24,26,28,29}; 59,6% de los pacientes fueron mujeres en el grupo de aspirina y 59,7% en el grupo de HBPM^{14,19,22,24-26,28-30,32}.

Evaluación de sesgo

Los resultados de la evaluación de sesgo de los ECA según el *software* Review Manager (RevMan) versión 5.3 se presentan en la [figura 2](#)^{14,24,26,28-30}. Los resultados de la evaluación de sesgo de todos los estudios mediante la herramienta de evaluación MMAT se presenta en el [Anexo 2](#)^{14,19-32}. Los seis ECA indicaron métodos adecuados de aleatorización^{14,24,26,28-30}. Solo un estudio cegó tanto a los pacientes como a los evaluadores²⁸. Datos demográficos edad y sexo al inicio del estudio fueron similares en los dos grupos de tratamiento en todos los ECA^{14,24,26,28-30}. A nivel de los nueve estudios no

aleatorizados restantes, solo un estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el género entre el grupo aspirina y HBPM³². Solo cuatro estudios fueron financiados, siendo solo el estudio de Westrich et al., financiado por una farmacéutica de enoxaparinas²⁴. Sin embargo, en este estudio no se halló diferencias entre enoxaparina y aspirina en el riesgo de tromboprolaxis.

Resultados primarios: riesgo de enfermedad tromboembólica

Catorce estudios evaluaron las incidencias del TEV^{14,19-26,28-32}, mientras que 12 estudios evaluaron la incidencia de la TVP^{14,19-26,28-30} y 13 estudios evaluaron la incidencia del TEP^{14,19-26,28-30,32}. No hubo diferencias significativas en el riesgo del TEV (OR = 0,93; IC 95%: 0,69-1,26; $p = 0,64$) ([fig. 3a](#)), TVP (OR = 0,72; IC 95%: 0,43-1,20; $p = 0,21$) ([fig. 3b](#)), ni TEP (OR = 1,13; IC 95%: 0,86-1,49; $p = 0,38$) ([fig. 3c](#)) después de una ATC y/o ATR entre la aspirina y las HBPM. Se halló una heterogeneidad del $I^2 = 89\%$, $p < 0,001$; $I^2 = 86\%$, $p < 0,001$ y $I^2 = 15\%$, $p = 0,30$, respectivamente.

En el análisis de subgrupos, seleccionando solamente estudios clínicos aleatorizados, tampoco se hallaron diferencias significativas en el riesgo del TEV (OR = 0,82; IC 95%: 0,41-1,65; $p = 0,59$) ([fig. 4a](#)), TVP (OR = 0,79; IC 95%: 0,38-1,67; $p = 0,54$) ([fig. 4b](#)); ni TEP (OR = 1,73; IC 95%: 0,96-3,10; $p = 0,07$) ([fig. 4c](#)) después de una ATC y/o ATR entre la aspirina y las HBPM^{14,24,26,28-30}. Se halló una heterogeneidad del $I^2 = 79\%$, $p < 0,001$; $I^2 = 77\%$, $p < 0,001$ y $I^2 = 5\%$, $p = 0,38$, respectivamente.

Resultados secundarios: Mortalidad, riesgo de sangrado, riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica

No hubo diferencias significativas en la mortalidad (OR = 1,10; IC 95%: 0,92-1,32; $p = 0,30$) ([fig. 5a](#))^{14,19,22,23,28,29}, mayor riesgo de sangrado (OR = 0,70; IC 95%: 0,39-1,25; $p = 0,22$) ([fig. 5b](#))^{14,24-26,28,32}, ni mayor riesgo de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica (OR = 0,95; IC 95%: 0,54-1,65; $p = 0,85$) ([fig. 5c](#))^{14,22,23,25,26,28-30,32} después de una ATC y/o ATR entre la aspirina y las HBPM. Se halló una heterogeneidad del $I^2 = 0\%$, $p = 0,87$; $I^2 = 31\%$, $p = 0,21$ y $I^2 = 56\%$, $p = 0,02$, respectivamente.

En el análisis de subgrupos, de solo ECA, tampoco se hallaron diferencias significativas en la mortalidad (OR = 1,37; IC 95%: 0,37-5,14; $p = 0,64$) ([fig. 6a](#))^{14,28,29}, mayor riesgo de sangrado (OR = 0,70; IC 95%: 0,44-1,11; $p = 0,13$) ([fig. 6b](#))^{14,24,26,28}; ni mayor riesgo de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica (OR = 0,70; IC 95%: 0,32-1,50; $p = 0,35$) ([fig. 6c](#))^{14,26,28-30} después de una ATC y/o ATR entre la aspirina y la HBPM. Se halló una heterogeneidad del $I^2 = 0\%$, $p = 0,55$; $I^2 = 3\%$, $p = 0,38$ y $I^2 = 57\%$, $p = 0,05$, respectivamente.

Discusión

El estudio actual no encontró diferencias significativas entre aspirina y HBPM en la reducción de eventos de TEV, incluyendo TEP y TVP, en pacientes que se sometieron a cirugías

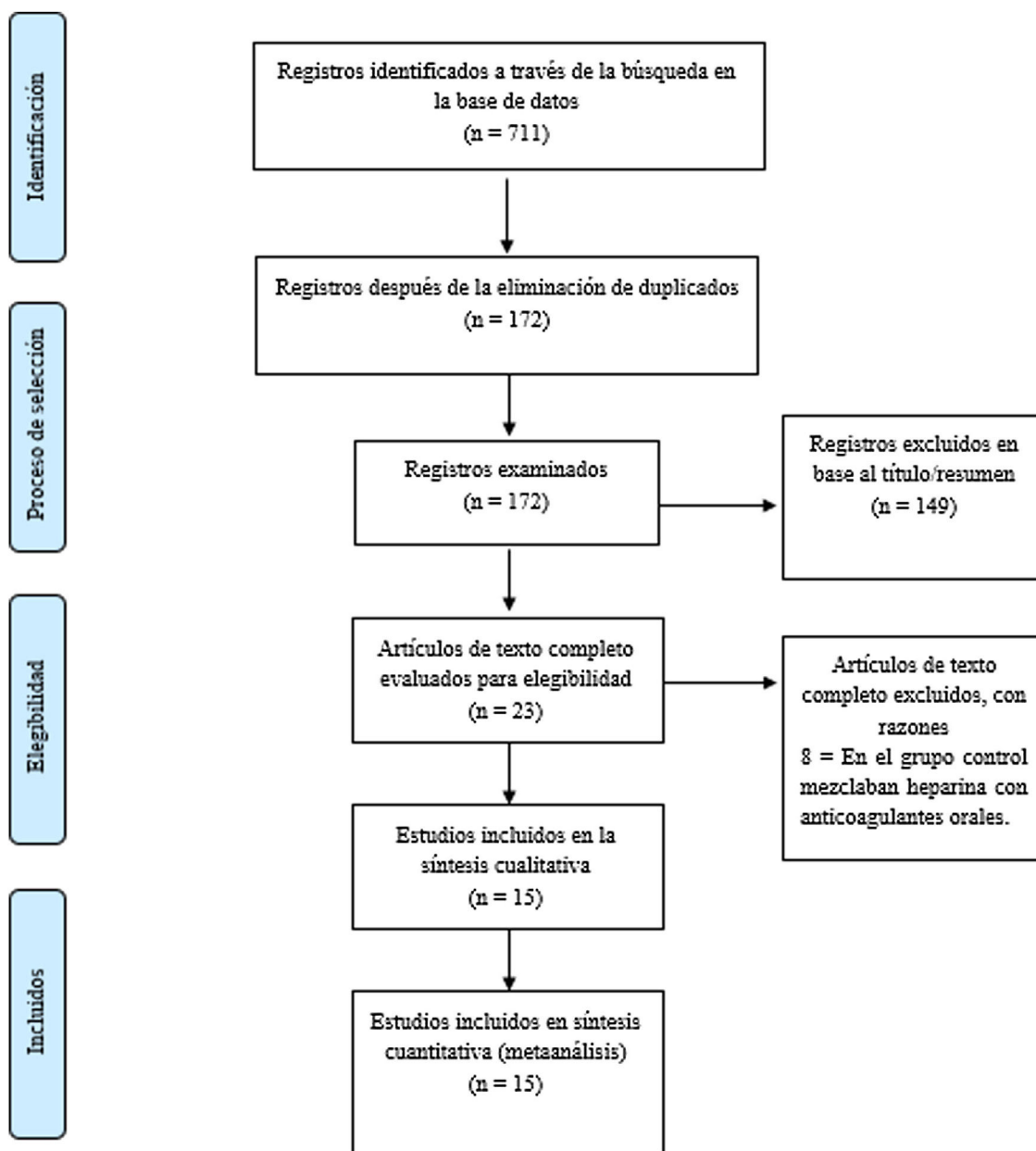


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA. Diagrama PRISMA que ilustra el número de artículos excluidos en diferentes etapas del proceso de selección.

electivas de ATC y ATR. Tampoco hubo diferencias significativas en la reducción de la mortalidad, de eventos hemorrágicos y de complicaciones de la herida entre la aspirina y HBPM. Estos mismos hallazgos se encontraron en el subanálisis que incluía solamente los ensayos clínicos aleatorizados.

A pesar de que en EE. UU., la aspirina se ha utilizado desde hace varias décadas en la tromboprofilaxis tras una ATC y/o ATR, en España este cambio de paradigma puede suponer una auténtica revolución¹⁵. Numerosos trabajos que concuerdan con nuestros hallazgos han demostrado que la aspirina es un fármaco al menos tan seguro y eficaz en la tromboprofilaxis como los son los ACOs y las HBPM^{3,33–37}. Singjie et al., en su metaanálisis de estudios aleatorizados, no observaron diferencias significativas entre la aspirina y

otros anticoagulantes (HBPM y ACOs) como agentes tromboprolácticos en la prevención de TEV en pacientes que se sometieron a cirugías ortopédicas mayores³³. Asimismo, Haykal et al. en su metaanálisis no hallaron diferencias entre la aspirina y la HBPM (OR = 0,76; IC 95%: 0,37–1,55; p = 0,45), con una heterogeneidad de $I^2 = 71\%$, p = 0,002³⁴. Y aunque se encontraron los mismos resultados, en dichos metaanálisis se mezclaron todos los anticoagulantes, tanto HBPM y ACOs en el mismo grupo^{33,34}. Ante esta evidencia, actualmente en España la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) ha desarrollado en 2022 una novedosa guía de tromboprofilaxis introduciendo estas nuevas tendencias. La aspirina y las medidas mecánicas se convierten en una opción de primera línea, especialmente en cirugía electiva primaria de ATC y ATR¹⁵.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anderson	+	+	+	+	+	+	+
CRISTAL	+	+	-	-	+	+	+
Gelfer	+	?	-	-	+	+	+
Kulshrestha	+	?	-	-	?	+	?
Westrich	+	?	-	-	+	+	+
Zou	+	?	-	-	?	+	+

Figura 2 Resumen del riesgo de sesgo. Ensayos clínicos aleatorizados. Los juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido: verde es «bajo riesgo de sesgo», rojo es «alto riesgo de sesgo», amarillo es «riesgo de sesgo incierto».

La aspirina es bien tolerada dada su administración oral y más barata que los demás fármacos disponibles^{3,38}. Esto le confiere unas características únicas que hacen que sea una opción candidata a convertirse en la terapia farmacológica de tromboprofilaxis más usada en los próximos años^{3,15,39}. No obstante, sigue existiendo controversia¹⁴. A día de hoy, las HBPM, en específico la enoxaparina, es la terapia farmacológica de tromboprofilaxis tras una ATC y/o ATR más usada en España¹⁰. El estudio CRISTAL, el ECA con mayor número de pacientes, publicado en el año 2022, halló que entre los pacientes que se sometieron a una ATC y/o ATR por osteoartritis, la aspirina en comparación con la enoxaparina resultó en una tasa significativamente más alta de TEV sintomática dentro de los primeros 90 días (OR: 1,97; IC 95%: 0,54-3,41, $p = 0,007$)¹⁴. Sin embargo, el estudio CRISTAL, al igual que cualquier otro estudio, presenta algunas limitaciones, siendo la más notable que la principal diferencia en la incidencia de TEV sintomática se relacionó con la tasa de TVP distal (por debajo de la rodilla), no hallando diferencia en la tasa de TVP por encima de la rodilla ni en

la tasa de TEP^{14,40,41}. La TVP por debajo de la rodilla representa una forma clínicamente menos importante de TEV en comparación con TVP por encima de la rodilla o TED, siendo su importancia clínica aun incierta^{41,42}. De manera similar, otro gran estudio comparativo mostró que los pacientes que se sometieron a la ATR se beneficiaron más del uso de otros anticoagulantes (HBPM: OR = 0,47; inhibidores del factor Xa: OR = 0,50; y fondaparinux: OR = 0,32) que de la aspirina a nivel trombotrófico⁴³. Sin embargo, los pacientes con anticoagulantes tuvieron tasas más altas de complicaciones asociadas con el sangrado. Este estudio concluyó que la elección de la profilaxis farmacológica debe hacerse con base en un balance del perfil de riesgo/beneficio de cada medicamento.

En cuanto a los resultados secundarios, nuestros resultados de mortalidad, eventos hemorrágicos y complicaciones de la herida fueron similares a los informados por estudios previos, que no encontraron diferencias significativas entre la aspirina y otros anticoagulantes³⁴⁻³⁷. De manera similar, Yhim et al., en un estudio epidemiológico de base poblacional de 261.260 ATR y 45.652 ATC, encontraron que los pacientes que tenían aspirina como agente trombotrófico no tenían mayor riesgo de transfusión de sangre en comparación con otros anticoagulantes (HBPM OR = 1,6, rivaroxabán OR = 1,46 y fondaparinux OR = 1,25)³¹.

En definitiva, la selección de un régimen profiláctico de TEV es un equilibrio entre eficacia y seguridad que se debe de individualizar para cada paciente con base en su riesgo de desarrollar un evento tromboembólico sintomático⁴⁴. El TEV puede ocurrir en algunos pacientes incluso con el uso de los agentes anticoagulantes más potentes^{3,44}. Por lo tanto, como indica Lieberman et al., la estratificación del riesgo debe optimizarse porque es la clave para seleccionar el régimen profiláctico adecuado⁴⁵. Actualmente basados en las recomendaciones de la nueva guía de tromboembolismo de la SECOT³⁹, vemos que no hay ningún ECA que compare la AAS 200 mg/día contra la HBPM (enoxaparina 4.000 UI/día o bemiparina 3.500 UI/día) en la profilaxis tromboembólica tras una ATC y/o ATR, siendo estas las heparinas más usadas en España, creemos que sería un estudio importante a realizar.

Limitaciones

Deben tenerse en cuenta algunas limitaciones del presente estudio. Primero, pese a que este estudio presenta una amplia búsqueda de datos en las cuatro grandes bases, el estudio solo incluyó seis ECA, lo cual demuestra la falta de evidencia nivel I sobre este tema. En segundo lugar, en los estudios incluidos los pacientes recibieron diferentes dosis y duración de la aspirina, asimismo, también hubo diferencias en los tipos, dosis y duración de las HBPM utilizadas en el grupo control. Debido a que la mayoría de los estudios recomiendan medidas profilácticas durante al menos cuatro semanas tras la cirugía, tomamos como periodo de seguimiento mínimo cuatro semanas, lo cual nos aseguraría el número de eventos tras un tratamiento completo. Cabe señalar, sin embargo, una fortaleza de este estudio es que la comparación se realizó directamente entre solo la aspirina y HBPM, excluyendo los estudios en donde se utilizaban los ACOs, algo presente en mucho metaanálisis en donde ana-

Tabla 1 Características basales de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudio	Año	Diseño	HBPM (Dosis)	Aspirina (Dosis)	Número de pacientes registro según tipo de tromboprofilaxis				Financia-ción
					Núm. pacientes HBPM	Núm. pacientes Aspirina	Edad pacientes HBPM	Edad pacientes Aspirina	
Keays et al. ²⁵	2003	Cohorte retrospectiva	Enoxaparina 40 mg	ASA 300	75	75	72	72	No
Gelfer et al. ²⁶	2006	ECA	Enoxaparina 40 mg	ASA 100 mg	60	61	67	68	No
Westrich et al. ²⁴	2006	ECA	Enoxaparina 40 mg	ASA 650 mg	135	129	68,9	69	Sí ^a
Jameson et al. ¹⁹	2011	Cohorte retrospectiva	HBPM (NM)	ASA (NM)	86.642	22.942	NM	NM	No
Khatod et al. ²⁷	2011	Cohorte retrospectiva	HBPM (NM)	ASA (NM)	7.202	934	NM	NM	No
Anderson et al. ²⁸	2013	ECA	Dalteparina 5.000 U	ASA 81 mg	398	380	57,9	57,6	Sí ^b
Kulshrestha et al. ²⁹	2013	ECA	Enoxaparina 40 mg	ASA 325 mg	706	194	64,9	62,6	No
Zou et al. ³⁰	2014	ECA	Enoxaparina 40 mg	ASA 100 mg	112	110	65,7	62,7	No
Yhim et al. ³¹	2017	Cohorte retrospectiva	HBPM (NM)	ASA (NM)	68.834	28.266	NM	NM	Sí ^c
Lindquist et al. ³²	2018	Cohorte retrospectiva	Enoxaparina 40 mg	ASA 750 mg	440	366	66,7	65,8	No
Ghosh et al. ²⁰	2019	Cohorte retrospectiva	Dalteparina 5.000 U	ASA 150 mg	995	6.078	NM	NM	No
Ní Cheallaigh et al. ²¹	2020	Prospectivo Observacional	Enoxaparina 40 mg	ASA 150 mg	961	3.460	NM	NM	No
Borton et al. ²³	2022	Prospectivo observacional	Enoxaparina 40 mg	ASA 150 mg	1.049	2.560	NM	NM	No
Hovik et al. ³¹	2021	ECA	Dalteparina 5.000 U	ASA 75 mg	5.010	1.084	66	73	No
CRISTAL ¹⁴	2022	Cohorte retrospectiva	Enoxaparina 40 mg	ASA 100 mg	3.787	5.416	67,2	66,4	Sí ^d

ECA: ensayo clínico aleatorizado; Núm: número; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ASA: aspirina; NM: no mencionado.

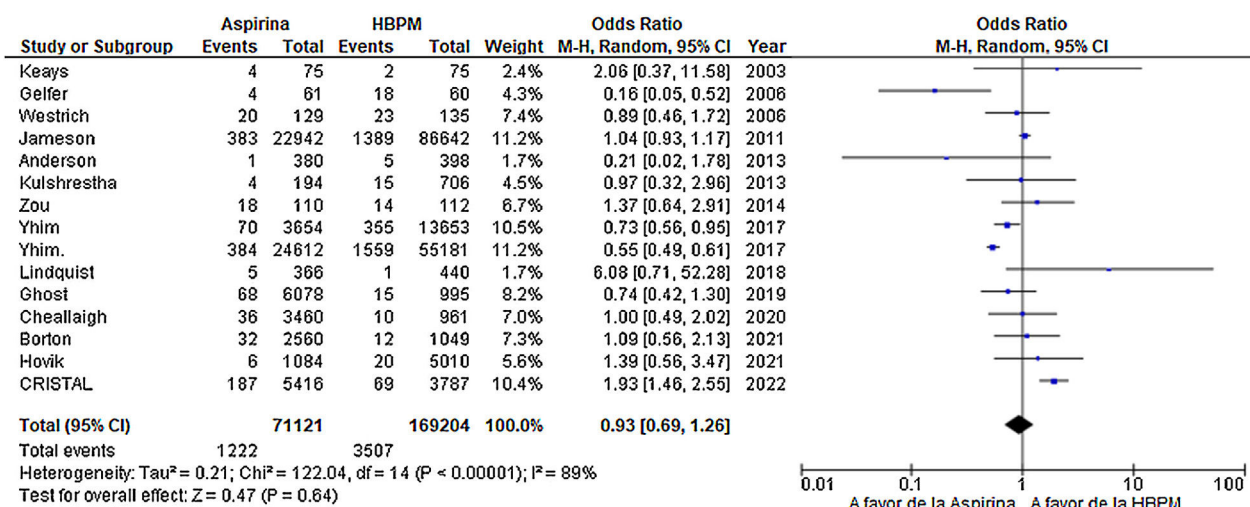
^a Enoxaparin (Lovenox, Aventis, Bridgewater, NJ).

^b Canadian Institutes of Health Research.

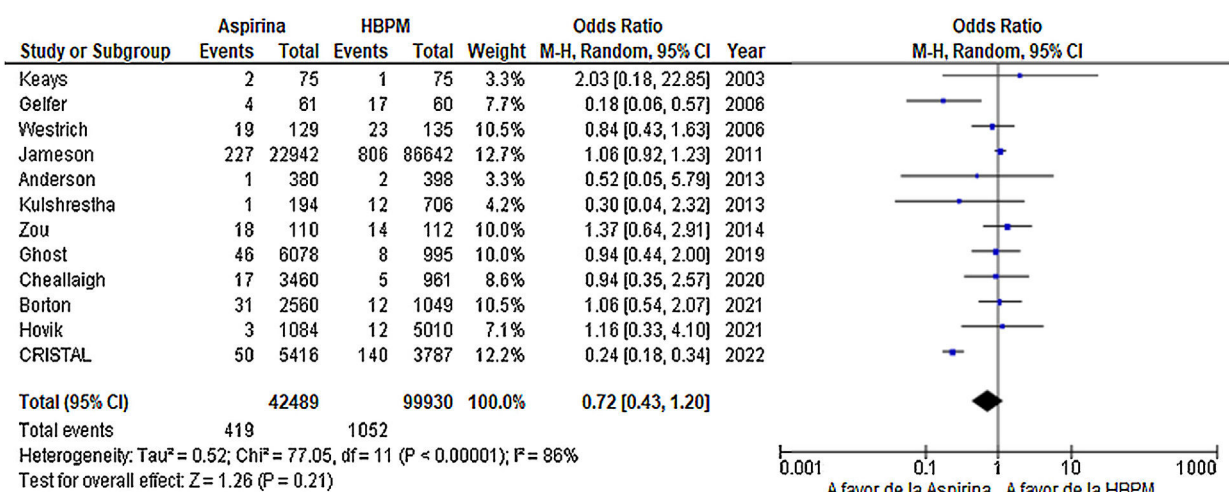
^c Seoul National University Bundang Hospital.

^d 4-year Medical Research Futures Fund grant by the Australian federal government (grant 1152285).

a. Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).



b. Diagrama de bosque del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP)



c. Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP)

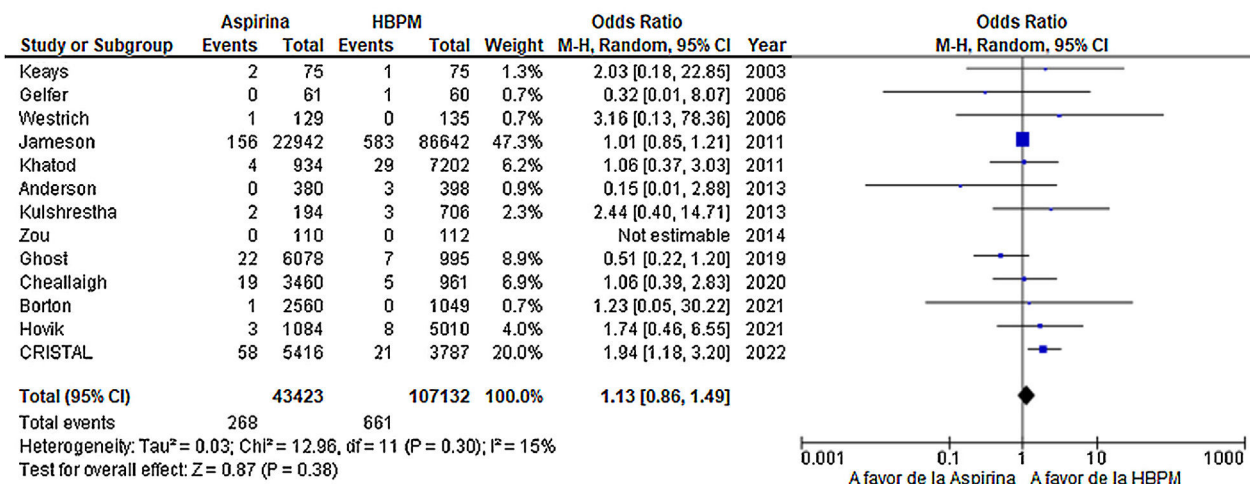
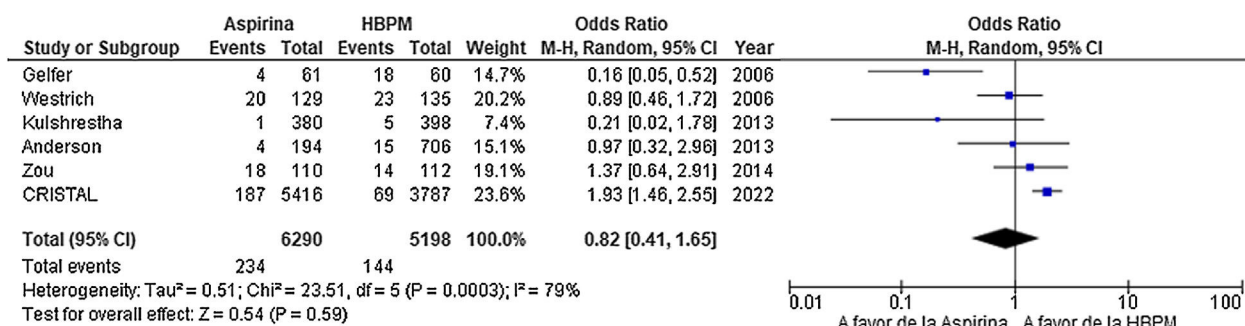
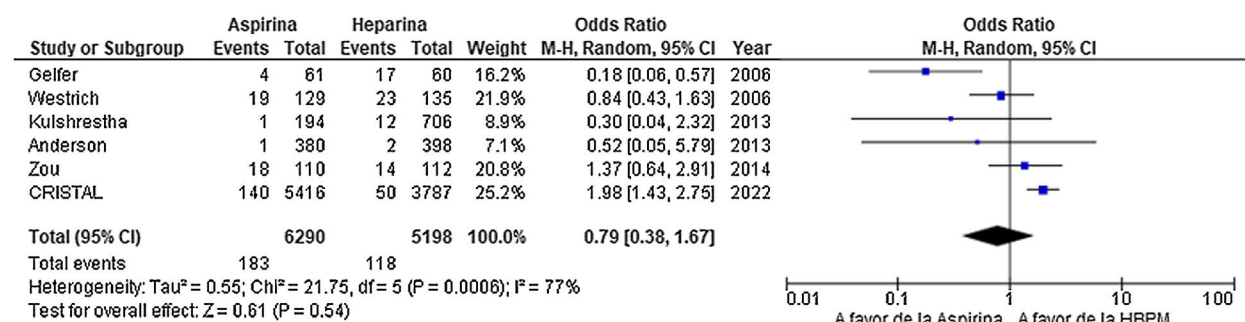


Figura 3 Riesgo de enfermedad tromboembólica – análisis global. a) Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). b) Diagrama de bosque del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). c) Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP). OR = odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza a 95%; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

a. Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).



b. Diagrama de bosque del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP)



c. Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP)

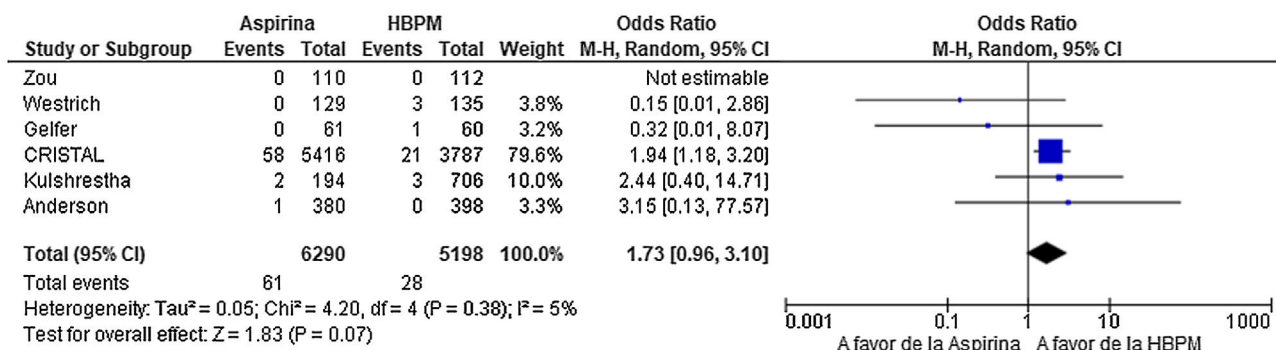
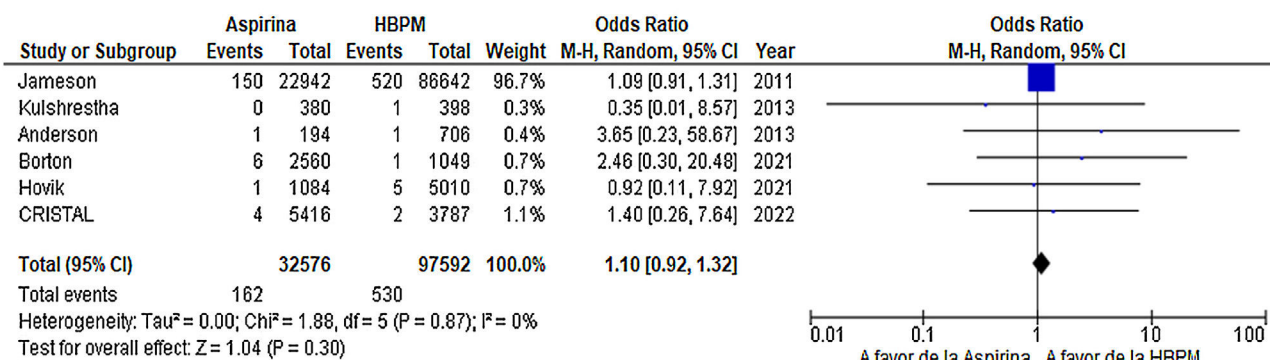


Figura 4 Riesgo de enfermedad tromboembólica – Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. a) Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). b) Diagrama de bosque del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). c) Diagrama de bosque del riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP). OR= odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza a 95%; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

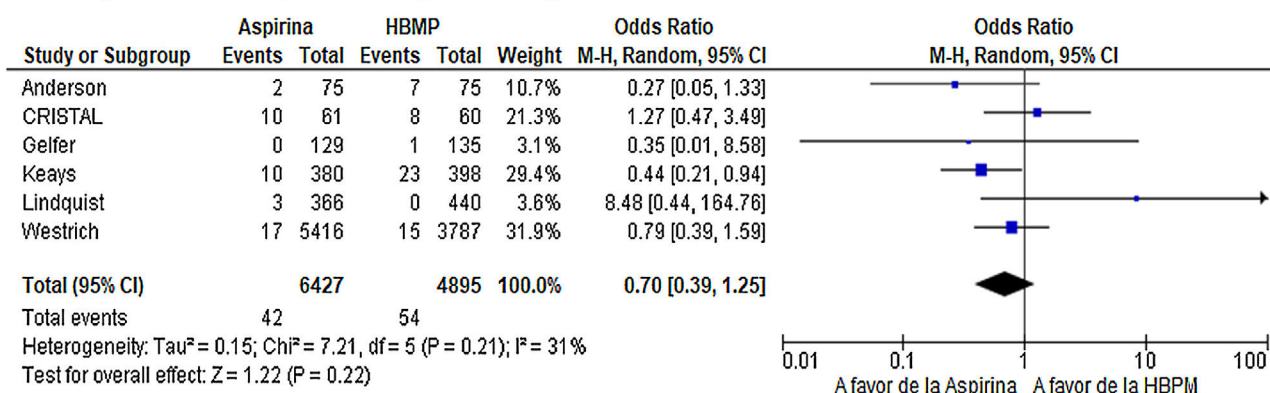
lizan conjuntamente los estudios que comparan aspirina y HBPM, aspirina con ACOs. Esto lo realizamos, debido a que en España, las HBPM son la terapia farmacológica más usada de tromboprofilaxis tras una ATC y/o ATR¹⁰. Tercero, para el análisis se utilizó datos crudos. En los estudios observacionales es recomendable considerar medidas ajustadas por diferentes covariables de interés. Las medidas ajustadas aumentan la comparabilidad entre los estudios observacionales y estudios experimentales. Sin embargo, esto no fue posible debido a la falta de análisis multivariante de los

estudios primarios incluidos. Por último, algunos resultados tienen una heterogeneidad moderada ($I^2 > 40\%$) como las complicaciones de la herida quirúrgica, y la incidencia de TEV y la incidencia de TVP tienen una heterogeneidad elevada ($I^2 > 75\%$), lo que puede introducir sesgos. Asimismo, a nivel de los objetivos secundarios observamos que el IC para mortalidad, sangrado, y los análisis de complicaciones de heridas pueden considerarse extensos, lo que puede aumentar el riesgo de observaciones y conclusiones sesgadas.

a. Diagrama de bosque del índice de la mortalidad



b. Diagrama de bosque del riesgo de sangrado.



c. Diagrama de bosque del riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica.

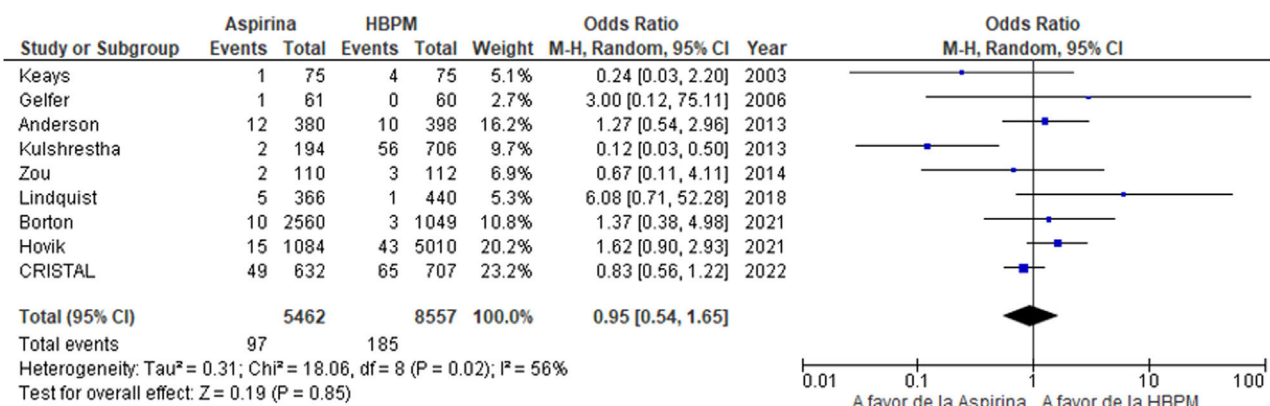
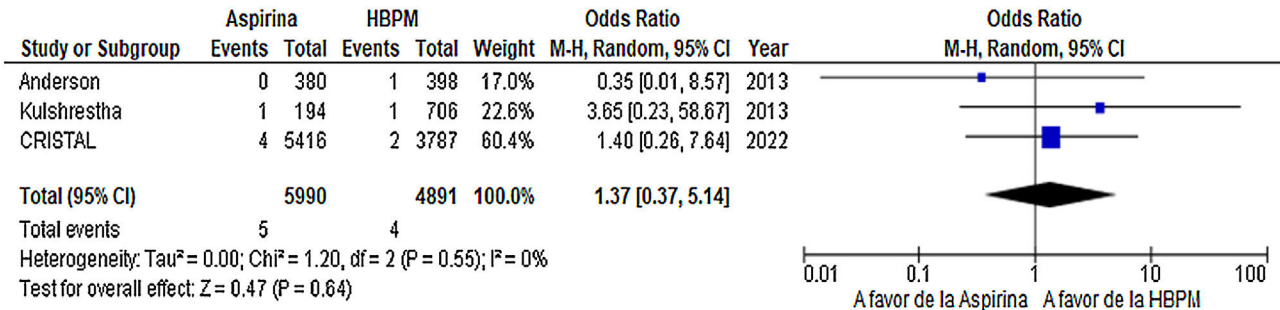
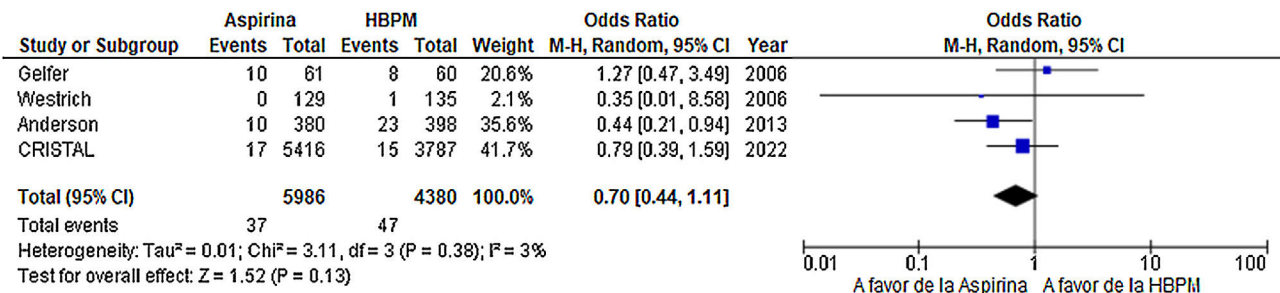


Figura 5 Objetivos secundarios – análisis global. a) Diagrama de bosque del índice de la mortalidad. b) Diagrama de bosque del riesgo de sangrado. c) Diagrama de bosque del riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica. OR = odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza a 95%; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

a. Diagrama de bosque del índice de la mortalidad



b. Diagrama de bosque del riesgo de sangrado.



c. Diagrama de bosque del riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica.

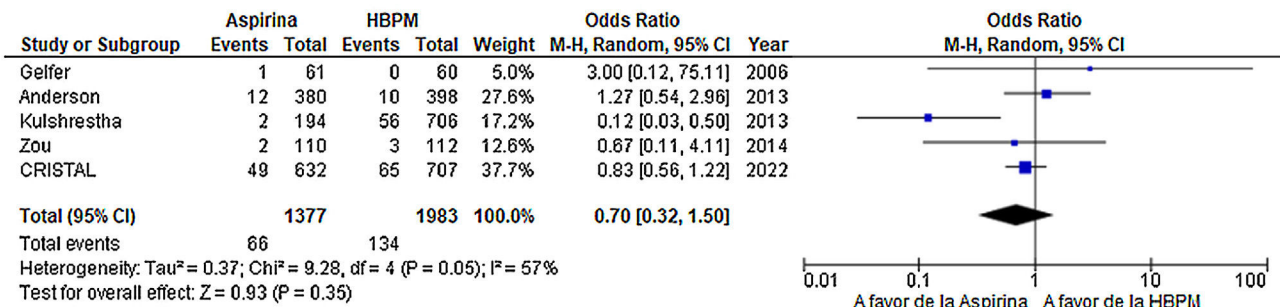


Figura 6 Objetivos secundarios – Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. a) Diagrama de bosque de la índice de la mortalidad. b) Diagrama de bosque del riesgo de sangrado. c) Diagrama de bosque del riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica. OR = odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza a 95%; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Conclusiones

El metaanálisis actual no mostró diferencias entre la aspirina y HBPM como agentes trombotoprolifáticos para prevenir el TEV en pacientes que se sometieron a cirugías de ATC y de ATR. Asimismo, no hubo diferencias significativas en la reducción de la mortalidad, de eventos hemorrágicos y de complicaciones de la herida entre la aspirina y HBPM.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia II.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recot.2023.07.003](https://doi.org/10.1016/j.recot.2023.07.003).

Bibliografía

- Liu J, Wilson L, Poeran J, Fiasconaro M, Kim DH, Yang E, et al. Trends in total knee and hip arthroplasty recipients: A retrospective cohort study. Reg Anesth Pain Med. 2019;44:854–9, <http://dx.doi.org/10.1136/rapm-2019-100678>.

2. Ministerio de Sanidad. Sanidad en datos; 2020, [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/home.htm>
3. The ICM-VTE Hip & Knee Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Hip & Knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2022;104:180–231, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.21.01529>.
4. Johnson R, Green JR, Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1977;123–32.
5. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:194–201.
6. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS, et al. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2020;35:259–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.049>.
7. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765–75, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>.
8. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. RD Heparin Arthroplasty Group. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:1174–85, <http://dx.doi.org/10.2106/00004623-199408000-00008>.
9. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Espérance 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;124:619–26, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00001>.
10. Gómez-Cerezo JF, Gómez-Arrayás I, Suárez-Fernández C, Betegón-Nicolás L, de Salas-Cansado M, Rubio-Terrés C, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in patients subjected to total knee or hip replacement. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56:459–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recote.2012.10.005>.
11. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: An alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:482–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-013-3135-z>.
12. Pretorius J, Nemat N, Azeem I, Shaju T, Nadeem S, Hammad Y. Is aspirin still relevant as a single pharmacological agent for venous thromboembolism prophylaxis post hip and knee arthroplasty surgery: A retrospective review. *SICOT J.* 2022;8:28, <http://dx.doi.org/10.1051/sicotj/2022029>.
13. Abdel MP, Meneghini RM, Berry DJ. Current Practice Trends in Primary Hip and Knee Arthroplasties Among Members of the American Association of Hip and Knee Surgeons: An Update During the COVID-19 Pandemic. *J Arthroplasty.* 2021;36:S40–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2021.01.080>.
14. CRISTAL Study Group Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022;328:719–27, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.13416>.
15. Castel Oñate A, Marín Peña O. Paradigm shift in thromboprophylaxis in orthopaedic surgery and traumatology. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2022;66:317–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2022.02.004>.
16. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: A scoping review. *Syst Rev.* 2017;6:1–14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0663-8>.
17. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
18. Hong QN, Pluye P, Fàbregues S, Bartlett S, Boardman F, Cargo M, et al. Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT), version 2018. Registration of Copyright (#1148552), Canadian Intellectual Property Office, Industry Canada. Disponible en: <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/232>
19. Jameson SS, Charman SC, Gregg PJ, Reed MR, van der Meulen JH. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after hip replacement: A non-randomised comparison from information in the National Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:1465–70, <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.93B11.27622>.
20. Ghosh A, Best AJ, Rudge SJ, Chatterji U. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *J Arthroplasty.* 2019;34:1359–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.021>.
21. Ni Cheallaigh S, Fleming A, Dahly D, Kehoe E, O'Byrne JM, McGrath B, et al. Aspirin compared to enoxaparin or rivaroxaban for thromboprophylaxis following hip and knee replacement. *Int J Clin Pharm.* 2020;42:853–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-020-01032-1>.
22. Hovik O, Amlie EJ, Jessen KK. No Increased Risk of Venous Thromboembolism in High-Risk Patients Continuing Their Dose of 75 mg Aspirin Compared to Healthier Patients Given Low-Molecular-Weight Heparin. *J Arthroplasty.* 2021;36:3589–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2021.06.001>.
23. Borton ZM, Bhargoo NS, Quah CS, Stephen AB, Howard PW. Aspirin monotherapy is a suitable standard thromboprophylactic agent following total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2022;32:286–90, <http://dx.doi.org/10.1177/1120700021990544>.
24. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow Plus Lovenox vs VenaFlow Plus Aspirin for Thromboembolic Disease Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006;21:139–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2006.05.017>.
25. Keays AC, Mason M, Keays SL, Newcombe PA. The effect of anticoagulation on the restoration of range of motion after total knee arthroplasty: Enoxaparin versus aspirin. *J Arthroplasty.* 2003;18:180–5, <http://dx.doi.org/10.1054/arth.2003.50024>.
26. Gelfer Y, Tavor H, Oron A, Peer A, Halperin N, Robinson D. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: Continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin. *J Arthroplasty.* 2006;21:206–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2005.04.031>.
27. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2011;93:1767–72, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.J.01130>.
28. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:800–6, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004>.
29. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: Routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013;28:1868–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.05.025>.
30. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:660–4, <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000121>.
31. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea:

- A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178214>, e0178214 e1782215.
32. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, Waldroup C, Odle BL, Burchette JE, et al. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb*. 2018;24:1315–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029618772337>.
33. Singjie LC, Halomoan R, Saleh I, Sumargono E, Kholinne E. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *EFORT Open Rev*. 2022;7:792–9, <http://dx.doi.org/10.1530/EOR-22-0053>.
34. Haykal T, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi M, Miran MS, Chahine A, et al. Aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop*. 2019;16:294–302, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2019.03.003>.
35. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020;180:376–84, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6108>.
36. Snyder MA, Simpson AN, Scheuerman CM, Gregg JL, Husain LR. Efficacy in Deep Vein Thrombosis Prevention With Extended Mechanical Compression Device Therapy and Prophylactic Aspirin Following Total Knee Arthroplasty: A Randomized Control Trial. *J Arthroplasty*. 2017;32:1478–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2016.12.027>.
37. Hu B, Jiang L, Tang H, Hu M, Yu J, Dai Z. Rivaroxaban versus aspirin in prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty or hip fracture surgery: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16:135, <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-021-02274-z>.
38. Sidhu V, Naylor JM, Adie S, Bastiras D, Buchbinder R, Ackerman I, et al. Post-discharge patient-reported non-adherence to aspirin compared to enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *ANZ J Surg*. 2023;1–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ans.18284>.
39. Marín-Peña O, Parvizi J, Restrepo C, Castel-Oñate A. Consenso Internacional sobre Tromboembolismo Venoso (ICM-VTE) en COT, ¿cambiará en algo nuestra práctica clínica? *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2022;66:412–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2022.08.003>.
40. Parvizi J, DeMik DE, Hozack WJ, Dunbar MJ, Mont MA, Lachiewicz PF. Low-Molecular-Weight Heparin Is Superior to Aspirin in the Prevention of Thromboembolic Disease: Or Is It? *J Arthroplasty*. 2023;38:1–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2022.09.017>.
41. Chan NC, Bhandari M. Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. *JAMA*. 2022;328:712–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.11249>.
42. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019;3:3898–944, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>.
43. Richardson SS, Schairer WW, Sculco PK, Bostrom MP. Comparison of pharmacologic prophylaxis in prevention of venous thromboembolism following total knee arthroplasty. *Knee*. 2019;26:451–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2019.01.004>.
44. Lieberman JR, Cheng V, Cote MP. Pulmonary Embolism Rates Following Total Hip Arthroplasty With Prophylactic Anticoagulation: Some Pulmonary Emboli Cannot Be Avoided. *J Arthroplasty*. 2017;32:980–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2016.09.006>.
45. Lieberman JR, Bell JA. Venous Thromboembolic Prophylaxis after Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2021;103:1556–64, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.20.02250>.