



ORIGINAL BREVE/SECCIÓN CLÍNICA

Utilización de dabigatrán etexilato en postoperatorios traumatológicos de adultos mayores en un sistema de hospitalización a domicilio

Javier Matías Saimovici^{a,b,*}, Ricardo Ángel La Valle^{a,b}, Sergio Zunino^{a,b}, Martín Silveira^c y Gabriel Darío Waisman^b

^a Sección Medicina Domiciliaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Área Farmacias Ambulatorias, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2012

Aceptado el 31 de julio de 2012

On-line el 6 de marzo de 2013

Palabras clave:

Dabigatrán etexilato

Adultos mayores

Hospitalización a domicilio

Reemplazos articulares

Enoxaparina

RESUMEN

Introducción: Las cirugías de reemplazo de cadera (RTC) y rodilla (RTR) requieren profilaxis extendida de la trombosis venosa profunda (TVP). Este estudio describe la utilización en la práctica clínica habitual de dabigatrán etexilato (DE) en adultos mayores con RTC y RTR en un sistema de hospitalización a domicilio.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de cohorte, incluye pacientes posquirúrgicos programados de RTC o RTR bajo cuidados domiciliarios, que recibieron DE (n=76) o enoxaparina (n=80). Se indicó DE usando los criterios de selección y dosificación de los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL. Se incluyeron como controles históricos los pacientes con enoxaparina 40 mg/d cuando cumplían los mismos criterios de selección que los pacientes con DE. Se analizó la tasa de sangrados, TVP sintomática, reinternaciones y mortalidad durante los 90 días siguientes desde la cirugía.

Resultados: Edad promedio del grupo DE 74 (5) años, 74% mujeres. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo y tipo de reemplazo entre ambos grupos. Hubo 4 TVP en cada grupo (50% proximales), sin diferencias significativas entre los grupos. Hubo un tromboembolismo pulmonar en el grupo DE y un sangrado mayor en el de enoxaparina. No se produjo ninguna muerte durante el seguimiento (90 días), sin embargo, hubo 2 reinternaciones en el grupo DE. Se describen también los detalles sobre la implementación de DE en nuestra hospitalización a domicilio.

Conclusiones: En adultos mayores adecuadamente seleccionados DE sería una opción efectiva de profilaxis para TVP en un sistema de hospitalización a domicilio en la práctica clínica habitual.

© 2012 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Dabigatran etexilate use among older adults in a home-care system after hip or knee replacement surgery

ABSTRACT

Keywords:

Dabigatran etexilate

Older adults

Home care services

Arthroplasty replacement

Enoxaparin

Introduction: Hip replacement surgery (HRS) and knee replacement surgery (KRS) require long-term deep venous thrombosis (DVT) prophylaxis. This study describes dabigatran etexilate (DE) use in post-surgical older adults who underwent HRS and KRS in a clinical practice setting in a home-care system.

Material and methods: A retrospective descriptive cohort study included elective HRS and KRS postsurgical older adults under home care receiving either DE (n=76) or enoxaparin (n=80). DE was indicated by using the same selection criteria and dosing as in the RE-MODEL and RE-NOVATE studies. The enoxaparin 40 mg/day patients were included as historic controls when they met the same selection criteria as DE patients. Symptomatic DVT, bleeding rate, re-admission rate and mortality during the 90-day postsurgical period were analyzed.

Results: The mean age of the DE group was 74 (5) years old, with 74% females. There were no significant differences in age, gender and type of replacement between the two groups. There were four DVT in each group (50% proximal), with no significant differences found between groups. There was one pulmonary thromboembolism in the DE group, and one major bleeding in the enoxaparin group. There were no

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.saimovici@hiba.org.ar (J.M. Saimovici).

deaths during the 90-day follow-up; however, two re-hospitalizations occurred in the DE group. The details on introducing DE use in our home-care system are also described.

Conclusions: In appropriately selected older adults DE seems to be an effective choice for DVT prophylaxis in home-care in a clinical practice setting.

© 2012 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las cirugías de reemplazo total de cadera y de rodilla son procedimientos que permiten el alta hospitalaria precoz utilizando la hospitalización a domicilio. Esta es una opción que posibilita el ahorro de días de cama hospitalaria, con iguales resultados clínicos y mayor satisfacción de los pacientes¹. Ambas cirugías provocan un alto riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), por lo que se recomienda el uso de profilaxis extendida al domicilio². La aparición de nuevos anticoagulantes orales con parecida eficacia y seguridad que la heparina de bajo peso molecular^{3,4} evita la inyección subcutánea y posibilita el ahorro de recursos de enfermería. Por ejemplo, durante los 9 meses de uso de dabigatrán analizados en nuestro estudio, al eliminarse las inyecciones, se evitaron 1.491 visitas de enfermería. Es frecuente, sin embargo, que al utilizar en la práctica clínica habitual fármacos evaluados en ensayos clínicos, los pacientes que las reciben y el seguimiento de los tratamientos sea diferente.

El objetivo de nuestro estudio es describir la utilización de dabigatrán etexilato (DE) en los pacientes adultos mayores en postoperatorios de cadera y rodilla en un sistema de hospitalización a domicilio en Argentina, para evaluar el uso de este medicamento en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, mediante un diseño de cohorte, en pacientes pertenecientes a un sistema cerrado de salud. Se aplicó un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó el total de los pacientes elegibles que requirieron un reemplazo total programado de rodilla (RTR) o de cadera (RTC) en el período comprendido desde el 01/07/2009 hasta el 31/03/2010. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años, que se internaron para un RTR o RTC y recibieron DE como agente profiláctico. Los pacientes fueron operados en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Buenos Aires. El promedio de estancia hospitalaria fue de 5 días y utilizando la modalidad de alta hospitalaria precoz, todos los pacientes fueron evaluados por médicos y enfermeros de la sección de medicina domiciliaria, para continuar el postoperatorio en hospitalización domiciliaria. Durante la evaluación, se decidió cuál esquema antitrombótico de profilaxis requería cada paciente, respetando protocolos de manejo de la sección. En el caso de DE, el criterio de indicación utilizado fue el mismo que el de los estudios RE-MODEL⁴ y RE-NOVATE³, siendo la primera dosis reducida a la mitad si se administró una a 4 h después de la cirugía y desde el primer día postoperatorio, de 150 mg por día para pacientes mayores de 75 años y/o con menos de 50 ml por minuto de volumen de filtración glomerular y de 220 mg por día para el resto. Siguiendo recomendaciones internacionales², a los pacientes con RTC se les indicó 35 días totales de profilaxis y con RTR 15. Los pacientes recibieron en su domicilio visitas de enfermería, kinesiología, médico clínico y traumatólogo. Todos los procedimientos descritos anteriormente, constituyen el cuidado habitual que reciben los pacientes. Se utilizó una cohorte retrospectiva (histórica) de pacientes mayores de 65 años, con los mismos criterios de indicación de dabigatrán después de un RTC o RTR, pero que recibieron desde el día de la cirugía y después en internación domiciliaria, enoxaparina

40 mg diarios por vía subcutánea, en el período comprendido entre el 01/07/2008 hasta el 31/03/2009, antes de la existencia de dabigatrán en nuestra institución. La historia clínica electrónica (HCE) funciona como único repositorio de información de todo lo que le ocurre al paciente. Utilizando la HCE como fuente de datos para ambas cohortes, se analizó retrospectivamente un período de 90 días desde la fecha de la cirugía. Se obtuvieron datos demográficos y sobre las comorbilidades de los pacientes, y sobre ocurrencia de sangrados, trombosis venosas, reinternaciones hospitalarias y mortalidad. Se consideró sangrado mayor a aquel que cumplió al menos uno de los criterios recomendados por la Agencia Europea de Medicamentos⁵, que incluye el sangrado del sitio quirúrgico. Los restantes fueron considerados sangrados menores. Se consideró episodio de trombosis venosa definida a aquellos episodios sintomáticos con trombosis venosa profunda o embolismo de pulmón, confirmados por ecografía, centellograma de pulmón, angiografía o angiotomografía. Se utilizó el registro electrónico de consumo de medicamentos del hospital para obtener el consumo real de dabigatrán y enoxaparina por paciente. Se describieron las variables continuas con media y desvío estándar (DE) y las categóricas como proporciones. Las variables continuas dependiendo de su distribución se analizaron con la *t* de Student o prueba de Wilcoxon y las categóricas con la prueba de Chi-cuadrado. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar al sistema de hospitalización a domicilio y una autorización para la utilización anónima de los datos de la historia clínica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del hospital.

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de los pacientes tratados con dabigatrán y enoxaparina y en la [tabla 2](#) los episodios venosos trombóticos sintomáticos y los sangrados durante los 90 días posteriores a la cirugía. Todos los episodios trombóticos se produjeron durante los primeros 9 días después de la cirugía, y todos menos uno fueron después de cirugía de rodilla. Dos TVP en cada grupo fueron proximales y 2 distales. El sangrado mayor bajo profilaxis con enoxaparina fue en el día 11 (hemartrosis de rodilla que requirió punción). Hubo 2 reinternaciones (una por TEP y otra por TVP proximal) en la rama dabigatrán. Una TVP en la rama dabigatrán se produjo en un paciente que recibía 150 mg por día, pero cumplía criterios para recibir 220 mg y otra en un paciente con cáncer activo, enfermedad establecida previamente como criterio de exclusión a recibir dabigatrán. No se produjo ninguna muerte durante el seguimiento (90 días).

Discusión

El uso en la práctica clínica habitual de nuevos medicamentos en adultos mayores es un desafío. Esta población tiene en promedio más enfermedades y toma más medicamentos que la población más joven, y los ensayos clínicos reclutan habitualmente pacientes de menor edad, por lo que no reflejan bien lo que sucederá después en pacientes de edad avanzada. La edad promedio en nuestro estudio fue de 75 años, mientras que en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL promedió los 65 años. Tener más de 75 años es uno de los predictores de riesgo de sangrado en pacientes que utilizan

Tabla 1

Características de los pacientes operados y tratados con enoxaparina o dabigatrán

	Dabigatrán (n = 76)	Enoxaparina (n = 80)	Valor de p
Edad media, (años y DE)	74,36 (5,6)	75,30 (5,38)	NS
Sexo femenino, n (%)	56 (73,68)	60 (75)	NS
RTC, n (%)	43 (56,58)	41 (51,25)	NS
RTR, n (%)	33 (43,42)	39 (48,75)	NS
^a Depresión activa, n (%)	6 (7,9)	5 (6,25)	NS
^a Demencia, n (%)	1 (1,32)	1 (1,25)	NS

DE: desviación estándar; NS: no significativo; RTC: reemplazo total de cadera; RTR: reemplazo total de rodilla.

^a Datos obtenidos de la historia clínica electrónica única al momento de la cirugía.**Tabla 2**

Episodios en los pacientes operados y tratados con enoxaparina o dabigatrán

	Dabigatrán (n = 76)	Enoxaparina (n = 80)	Valor de p
TVP sintomática, n (%)	4 ^a (5,26)	4 (5)	NS
TEP sintomático, n (%)	1 (1,31)	0 (0)	NS
Sangrado mayor, n (%)	0 (0)	1 (1,25)	NS
Sangrado menor, n (%)	2 (2,63)	0 (0)	NS

NS: no significativo; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Incluye una TVP en el paciente con TEP.

dabigatrán⁶. La eliminación de dabigatrán disminuye y su efecto anticoagulante aumenta al empeorar la función renal^{7,8} lo que aumenta el riesgo de sangrado en pacientes añosos. Si bien nuestro estudio no fue un ensayo clínico, pudimos comparar en pacientes parecidos, el estándar previo (enoxaparina) con dabigatrán y encontramos que la frecuencia de episodios trombóticos sintomáticos y hemorrágicos fue parecido, y solamente hubo 2 episodios graves (un TEP y un sangrado mayor), pero no fatales. La ausencia de sangrados mayores en el grupo que recibió dabigatrán, podría deberse al uso de 150 mg diarios en una alta proporción de nuestros pacientes, en coincidencia con otros estudios en pacientes de una edad similar a la de nuestra experiencia, que recibieron 150 mg y no sangraron, mientras que sí hubo sangrados mayores con 220 mg⁹. Creemos que utilizar 150 mg en mayores de 75 años es la mejor opción si se pone mayor valor en evitar sangrados graves.

Consideramos que el uso de dabigatrán en adultos mayores en nuestro sistema fue exitoso, ya que hubo un solo episodio trombótico grave y ningún sangrado mayor. Queremos destacar que como parte del cuidado habitual, todos los pacientes fueron evaluados y seleccionados antes de ingresar a la hospitalización domiciliar y solo recibieron dabigatrán los que cumplían con los criterios preestablecidos, que fueron los mismos de los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de la droga. También, como parte del cuidado cotidiano, fueron visitados en sus domicilios y la provisión y consumo de dabigatrán fueron controlados. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional y cognitivo normal al momento de la cirugía, lo que remarca las diferencias con los pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera, frecuentemente dementes, y la importancia de no utilizar DE en pacientes fracturados mientras no exista evidencia que lo avale.

Debemos destacar como limitaciones del estudio que 2 de los episodios principales (casi el 20%) sucedieron en pacientes que no cumplían criterios de inclusión al estudio o estaban con una dosificación incorrecta de la droga; que el uso de controles históricos implica la posibilidad de que otras medidas generales hayan afectado los resultados en la cohorte más reciente; y que el uso de la HCE como única fuente de datos puede haber subestimado la tasa de episodios adversos y comorbilidades.

Creemos que dabigatrán es una opción de primera línea en la profilaxis antitrombótica en RTC y RTR. Sin embargo, nuestra

experiencia en el uso de dabigatrán en adultos mayores, remarca la importancia de esforzarse por utilizar los nuevos fármacos según la mejor evidencia disponible en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y dosificación, y en un contexto de cuidados orientado a disminuir al mínimo la ocurrencia de episodios adversos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shepperd S, Doll H, Broad J, Gladman J, Iliife S, Langhorne P, et al. Hospital at home early discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. Issue 1. Art. No.: CD000356.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133 Suppl.:S381–453.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007;370:949–56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al., REMODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007;5: 2178–85.
- Dahl OE, Quinlan DJ, Bergqvist D, Eikelboom JW. A critical appraisal of bleeding events reported in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. J Thromb Haemost. 2010;8: 1966–75.
- Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann Intern Med. 2011;155:660–7.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011;9:2168–75.
- Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. Drugs Aging. 2011;28: 177–93.
- Fuji T, Fujita S, Ujihira T, Sato T. Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with a safety profile comparable to placebo. J Arthroplasty. 2010;25:1267–74.