

**ABORDAJE MÉDICO INTEGRAL DEL PACIENTE QUIRÚRGICO
ANCIANO O PLURIPATOLÓGICO**



**ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA**

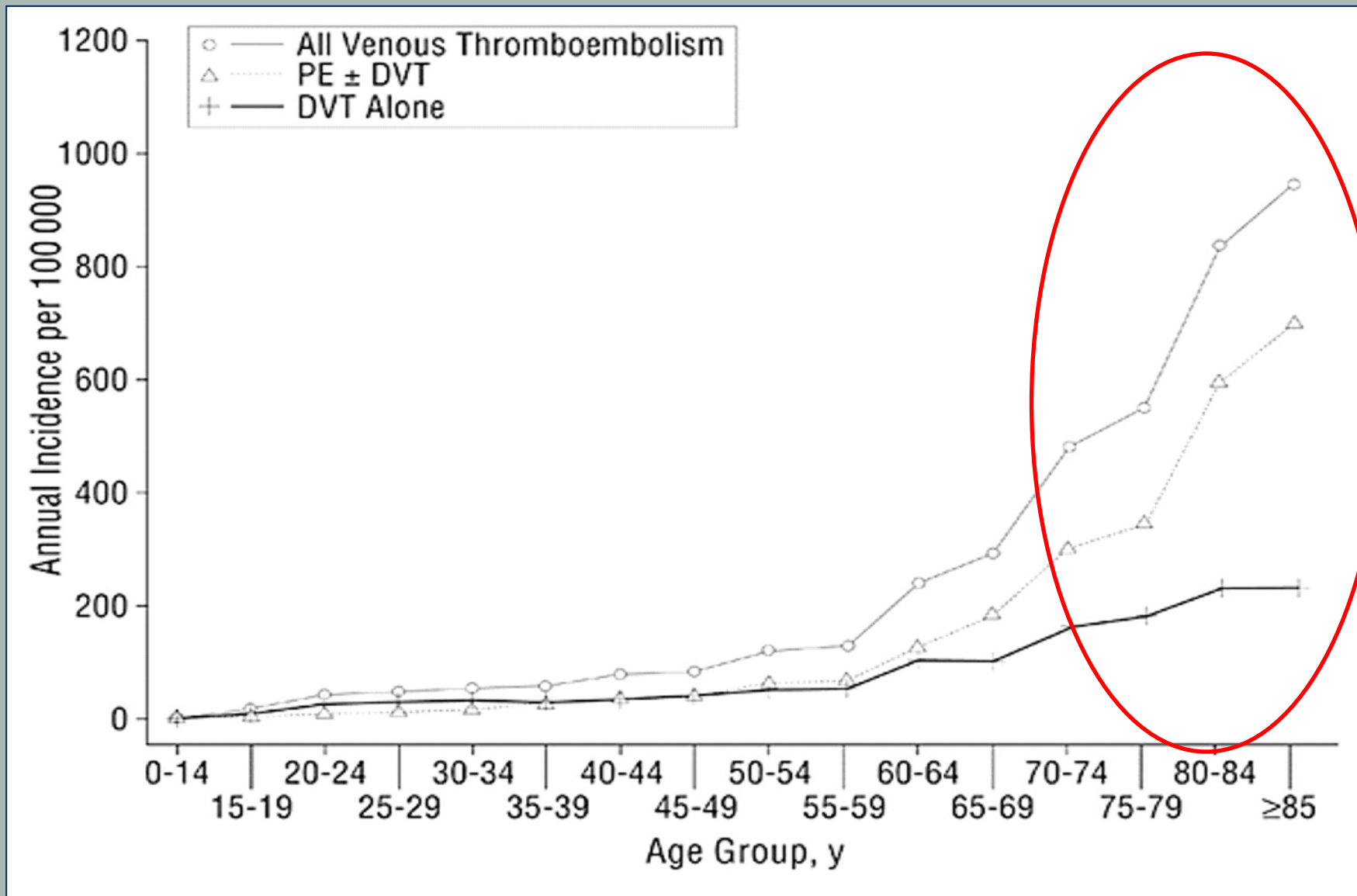
**Dra. Fernández Ojeda. Servicio de Medicina. Medicina Interna.
Hospital San Juan de Dios – Aljarafe. Bormujos (Sevilla)**



IMPORTANCIA

*¿QUÉ IMPACTO TIENE LA
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA
(ETV) EN EL PACIENTE ANCIANO
QUIRÚRGICO?*







Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE)

Luciano López-Jiménez
Manuel Morenal
José Antonio González-Fajardo
Juan Ignacio Arcelus
Carmen Suárez
José Luis Lobo
Manuel Morenal
and the RIETE Investigators

Background and Objectives. Elderly patients with venous thromboembolism (VTE) have an increased rate of bleeding complications on therapeutic doses of anticoagulant therapy.

Design and Methods. Using data in RIETE, an international registry of consecutive patients with objectively confirmed, symptomatic acute VTE, we analyzed the clinical characteristics and outcome within 90 days of therapy of all enrolled patients aged ≥80 years old.

Results. Of the 13,011 patients with VTE enrolled in RIETE up to September 2005, 2890 (22%) were aged ≥80 years old. During the study period 99 patients (3.4%) aged ≥80 years, and 212 aged <80 years (2.1%) had major bleeding events (odds ratio: 1.7; 95% CI: 1.3-2.1). Fatal bleeding occurred in 0.8% and 0.4%, respectively (odds ratio: 2.0; 95% CI: 1.2-3.4). The incidence of recurrent VTE was 2.1% and 2.8%. However, 3.7% of patients ≥80 years and 1.1% <80 years died of pulmonary embolism (PE) (odds ratio: 3.6; 95% CI: 2.7-4.7). On multivariate analysis, patients ≥80 years with symptomatic PE, heart failure, long-term therapy with low-molecular-weight heparin (LMWH) or a vena cava filter had an increased risk of recurrent VTE. Those with recent bleeding, abnormal renal function, use of corticosteroids or long-term therapy with LMWH had an increased risk of major bleeding.

Interpretation and Conclusions. In patients aged ≥80 years old the 3.4% incidence of major bleeding exceeded the 2.1% incidence of VTE recurrences. However, the 3.7% incidence of fatal PE outweighed the 0.8% of fatal bleeding. Thus, there seems to be more reason to be concerned about fatal PE than about bleeding in elderly patients with VTE.

Key words: venous thrombosis, pulmonary embolism, elderly, bleeding complications, mortality.

Haematologica 2006; 91:1046-1051

©2006 Ferrata Storti Foundation

From the Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario, RIESA Soto, Córdoba, Spain (L.L., M.M.); Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain (J.A.G.); Servicio de Cirugía, General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (J.I.); Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain (C.S.); Servicio de Neumología, Hospital Txagertubo, Vitoria, Avana, Spain (J.L.L.); Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (M.M.).

Correspondence: Manuel Morenal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. E-mail: mmorenal.germanstrias@gencat.net

The treatment of venous thromboembolism (VTE) in the elderly population presents certain unique problems related to aging, such as decreasing body weight, increasing renal insufficiency and numerous comorbid conditions, which complicate therapy. Current guidelines from the American College of Chest Physicians, based on evidence from clinical trials, recommend that all patients with VTE be treated initially with either low-molecular-weight heparin (LMWH), or unfractionated heparin (UFH) for at least 5 days and that this initial treatment be followed by long-term treatment with a vitamin K antagonist.¹ However, elderly patients are often excluded from clinical trials of anticoagulant treatment because of comorbid conditions, short life expectancy, long-term immobility, or contraindications to therapy²⁻⁴ which means that treatment regimens based on the results

from clinical trials might not be suitable for all elderly patients with VTE. Furthermore, an increasing body of evidence indicates that age is an independent risk factor for major bleeding.⁵⁻¹¹

The *Registro Internacionalizado de la Enfermedad Trombo-Embólica* (RIETE) was initiated in March 2001 to record current clinical management of VTE in Spanish hospitals and has now been expanded to include patients from other European countries.¹²⁻¹⁴ It is an ongoing, multicenter, observational registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, acute VTE. The aim of the present study was to analyze the clinical characteristics and 3-month clinical outcomes of all enrolled patients ≥80 years old in the registry, trying to identify which patients are at a higher risk of recurrent VTE or major bleeding.

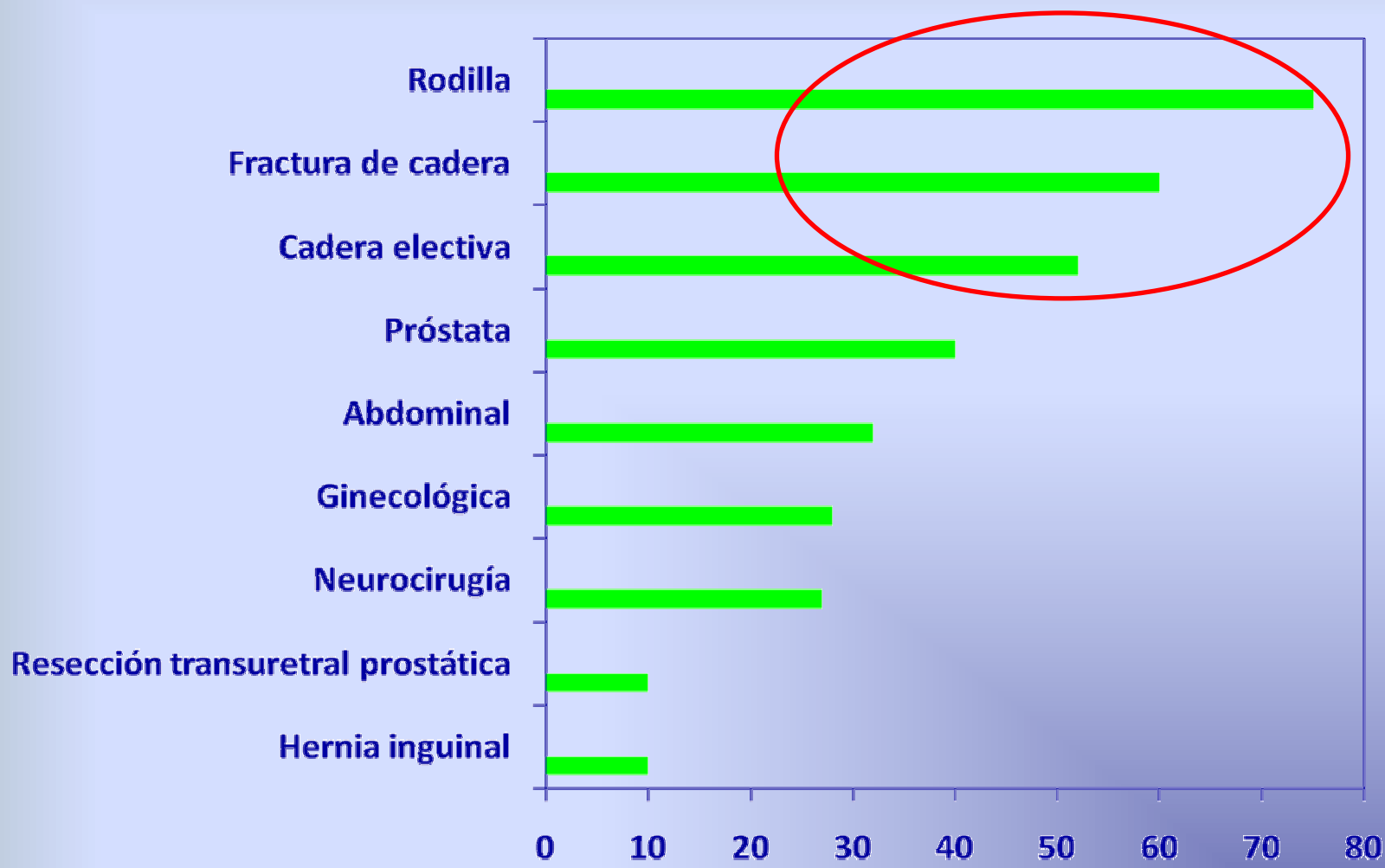
“In patients aged > 80 years old the 3.4% incidence of major bleeding exceeded the 2.1% incidence of VTE recurrences. However, the 3.7% incidence of fatal PE outweighed the 0.8% of fatal bleeding. Thus, there seems to be more reason to be concerned about fatal PE than about bleeding in elderly patients with VTE”

López Jiménez L. Haematologica 2006;91:1046-51.



Incidencia de TVP (%), en varios tipos de cirugía, en pacientes sin tromboprofilaxis

(según Bergqvist et al)



“ No hay guías clínicas específicas para la tromboprolifaxis en ancianos como tampoco estudios controlados que valoren la relación entre riesgo y beneficio de ésta en distintas situaciones (frecuentemente se excluyen de ensayos por edad o por comorbilidades asociadas)”



Editorial

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el anciano

Prophylaxis of venous thromboembolism in the elderly

Beatriz Vasco Varela

Servicio de Hematología, Hospital Vir de Xanquela, Cte. La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On line el 30 de enero de 2009

El gran interés que suscita la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) entre las distintas especialidades médicas se justifica por su alta frecuencia, por la posibilidad de presentación en una población previamente sana o afectada de distintos procesos médicos o quirúrgicos, y por la gravedad de sus complicaciones a corto y largo plazo. A pesar de los continuos avances obtenidos en materia de prevención, diagnóstico y tratamiento, y en contra de lo que cabría esperar, no se ha conseguido detener su incidencia. El aumento de la expectativa de vida de la población se considera uno de los factores causantes del incremento de los procesos trombóticos que, en la actualidad, son la tercera causa de mortalidad cardiovascular en el anciano.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que por debajo de los 40 años la incidencia de la ETV es mínima, pero a partir de los 50 años aumenta de forma exponencial, independientemente del sexo, y alcanza su máxima incidencia entre la sexta y la octava década de vida¹. Según estimaciones del INE (Instituto Nacional de Estadística) en el año 2030, el número de personas censadas en España con edades comprendidas entre los 65 y los 80 años se incrementará un 33%, aunque este aumento será aún mayor en sujetos con más de 80 años (un 42%), por lo que la población susceptible a experimentar una trombosis va a ser cada vez más numerosa.

En el anciano concurren frecuentemente situaciones que incrementan el riesgo de ETV, como la alta prevalencia de procesos crónicos que favorecen la inmovilidad, la estasis venosa, las lesiones vasculares y las alteraciones adquiridas o hereditarias en los mecanismos de la coagulación. De este modo, la mayoría de los enfermos de más de 60 años a los que se les realiza un procedimiento quirúrgico se encuadran en grupos de alto riesgo trombótico, aunque deban valorarse cuestiones adicionales que dependen del tipo de cirugía². La situación se complica en pacientes médicos, en los que la suma de factores de riesgo (neoplasias, insuficiencia cardíaca, paresias de miembros inferiores de distinta etiología, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección aguda, etcétera) aparece en un enfermo más

susceptible a estancias hospitalarias prolongadas y a reingresos frecuentes por descompensación de procesos crónicos y en el que realmente se desconoce si estos factores de riesgo tienen igual peso que en sujetos más jóvenes³.

Ya nadie cuestiona el efecto beneficioso de la profilaxis antitrombótica tanto en el ámbito quirúrgico como en el ámbito médico; además, ya se ha demostrado su relación entre coste y efectividad⁴. No obstante, a pesar del elevado número de casos diagnosticados de ETV entre sujetos no quirúrgicos (de un 50 a un 70% de episodios trombóticos sintomáticos no tienen relación con una intervención quirúrgica reciente⁵) en los que la extensión, la gravedad del proceso y la evolución posterior pueden ser peores (recidiva, hemorragia y mortalidad)⁶, en este grupo la infratratamiento de la trombofilia es bastante común (reciben profilaxis un 67% de pacientes quirúrgicos frente a un 28% de enfermos médicos⁷). Entre las causas que se achacan a esta situación se incluyen el desconocimiento de la enfermedad y de las directrices basadas en la prueba, el temor de los profesionales a las complicaciones hemorrágicas en la población geriátrica y la incomunicación entre niveles asistenciales (lo que dificulta el cumplimiento y el seguimiento de las medidas adoptadas⁸).

No hay guías clínicas específicas para la trombofilia en ancianos como tampoco estudios controlados que valoren la relación entre riesgo y beneficio de ésta en distintas situaciones (frecuentemente, los ancianos se excluyen de los ensayos sólo por edad o comorbilidades asociadas). No obstante, obviar las medidas preventivas implica exponerlos al riesgo de un proceso trombótico en el que, además de los costes adicionales de diagnóstico y tratamiento, habrá que emplear por períodos de tiempo más largos dosis mayores de los mismos fármacos que se intentaban evitar.

Además del mayor riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante por encima de los 75 años⁹, en un estudio que se realizó sobre 13.011 sujetos del registro BITE tratados tras un proceso trombótico, se demostró que la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores, hemorragia mortal y embolia pulmonar (EP) mortal (al diagnóstico o en los 3 primeros meses) era claramente superior en enfermos de 80 años o más; estos últimos presentaron una tasa de EP mortal 4,4 veces

Correspondencia: beatrizvasco@sergas.es

0025-7753/\$ - see front matter © 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2008.10.018

CONSEJERÍA DE SALUD

PROCESO
ASISTENCIAL
INTEGRADO

ATENCIÓN A PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS



2ª Edición



*... No disponibilidad
de guías clínicas
orientadas al PPP ...*

CONTENIDOS



Contenido-1



RECOMENDACIONES PARA LA ASISTENCIA A PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA. Hospital S. Juan de Dios del Aljarafe. Octubre 2008

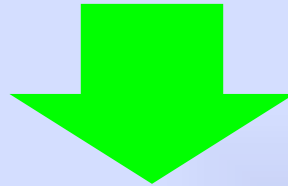
- 1 INTRODUCCION
- 2 EPIDEMIOLOGIA
 - 2.1. Incidencia
 - 2.2. Factores clínicos de riesgo de fractura
 - 2.3. Mortalidad
 - 2.3.1. Factores asociados a mortalidad
 - 2.3.1.1. Clínicos
 - 2.3.1.2. Quirúrgicos-Anestésicos
 - 2.3.1.3. Organizativos.
 - 2.4. Calidad de vida y Fractura de Cadera
- 3 ASPECTOS MEDICOS DE LA FRACTURA DE CADERA
 - 3.1. Tipo de fractura y técnica quirúrgica
 - 3.2. Complicaciones quirúrgicas
 - 3.3. Manejo Anestésico
 - 3.3.1. Tipos de anestesia
 - 3.3.2. Antiagregación y anticoagulación perioperatoria.
 - 3.4. Delirium
 - 3.5. Profilaxis antibiótica
 - 3.6. Profilaxis enfermedad tromboembólica
 - 3.7. Tratamiento de la anemia
 - 3.8. Movilización
 - 3.9. Prevención secundaria
- 4 ACTIVIDAD COMPARTIDA
 - 4.1. Transferencia médica al alta
 - 4.2. Transferencia enfermería al alta
- 5 EVALUACION DEL PROCESO FRACTURA DE CADERA EN HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DEL ALJARAFE.
- 6 ANEXOS
 - 6.1. Anexo-1: Recomendaciones de Fisioterapia en domicilio

Octubre 2008



Contenido-2

¿Qué hay de nuevo en ...?



**TROMBOPROFILAXIS
FARMACOLÓGICA**





¿Quién tiene criterios de profilaxis de ETV y quién no, en el paciente quirúrgico?



CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



Prevention of Venous Thromboembolism*

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit, Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell

Chest 2008;133:381S-453S
DOI 10.1378/chest.08-0658

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/381S.full.html

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2008 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://www.chestjournal.org/site/misc/reprints.xhtml>) ISSN:0012-3692



Prevention of Venous Thromboembolism.
American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

William H. Geerts, MD, FCCP; David Bergqvist, MD, PhD; Graham F. Pineo, MD; John A. Heit, MD; Charles M. Samama, MD, PhD, FCCP; Michael R. Lassen, MD; and Clifford W. Colwell, MD.

Chest 2008;133:381S-453S.

CATEGORÍAS DE RIESGO DE ETEV EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

<p style="text-align: center;"><i>RIESGO BAJO</i></p> <p>Cirugía en menores de 40 años sin otros factores de riesgo</p>	<p>Riesgo (%) TVP proximal 0,4% EP mortal < 0,01%</p>
<p style="text-align: center;"><i>RIESGO MODERADO</i></p> <p>Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales o cirugía en pacientes de 40-60 años sin otros factores de riesgo</p>	<p>Riesgo (%) TVP proximal 2-4% EP mortal 0,1-0,4%</p>
<p style="text-align: center;"><u>RIESGO ALTO</u></p> <p>Cirugía mayor en mayores de 60 años o en pacientes de 40-60 años con factores de riesgo adicionales</p>	<p>Riesgo (%) TVP proximal 4-8% EP mortal 0,4-1%</p>

*Los factores de riesgo adicionales incluyen uno o más de los siguientes: edad avanzada, cáncer, TVP previa, obesidad, insuficiencia cardíaca, parálisis o estados de hipercoagulabilidad (deficiencia de prot C, factor V de Leiden,...)



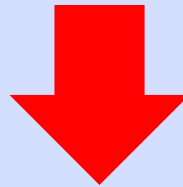
¿Qué condicionantes quirúrgicos hay que considerar?



Parker MJ, et al. Anestesia para la cirugía de fractura de cadera en adultos. (Revisión Cochrane traducida)

En: La Biblioteca Cochrane Plus 2008 Número 2. Oxford: Uptodate Software Ltd.

Disponible en: <http://www.update-software.com>.



- La *anestesia regional (raquídea, epidural)* es la *recomendada* en la amplia mayoría de los casos, salvo que exista una contraindicación para ésta o una indicación expresa de anestesia general.



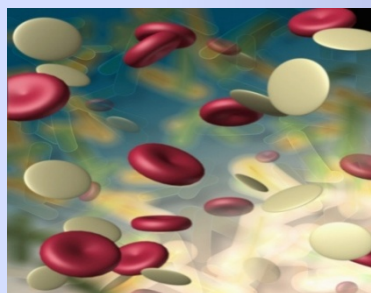
**La Biblioteca
Cochrane Plus**

1. Se recomienda que la dosis de HBPM se administre **10-12 horas antes** de la intervención y la primera dosis tras la cirugía, a las **6 u 8 horas**.

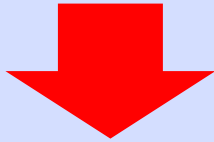
2. La retirada del catéter epidural se realizará al menos **10-12 horas** tras la última dosis de HBPM, no administrándose la siguiente dosis de HBPM hasta **2 horas** tras la retirada del catéter.



¿Qué hacer en el paciente anticoagulado?

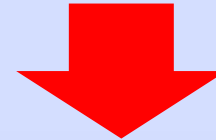


Si INR \leq 1,5



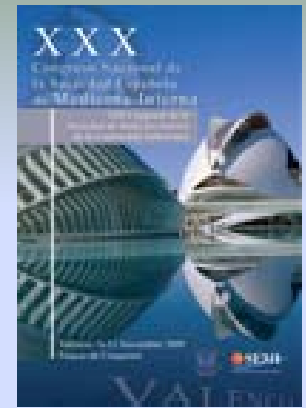
CIRUGÍA

Si INR $>$ 1,5



Vitamina K 20 mg IV / Repetir si no objetivo

***EVITAR DEMORA QUIRÚRGICA POR
ESTE MOTIVO***



¿Cualquier HBPM y a qué dosis?



Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular según la estratificación de riesgo

	Dosis (U/día)	Dosis (U/día)
	Riesgo bajo / moderado	Riesgo alto o muy alto
ENOXAPARINA	2.000	4.000
DALTEPARINA	2.500	5.000
NADROPARINA	2.500	(< 70 Kg: 3.000; > 70 Kg: 4.000)
BEMIPARINA	2.500	3.500
TINZAPARINA	3.500	4.500



Granero Xiberta, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en la cirugía ortopédica y traumatología. 2007.

Otero R, et al. NORMATIVA SEPAR. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol 2008;44(3):160-9.

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

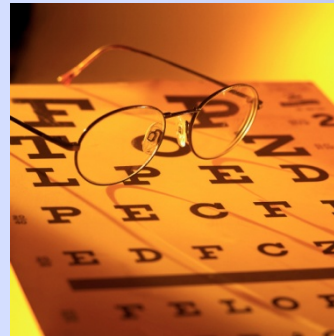
Büller H, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3):401-28



*“The regimens of LMWH that have been established to be effective for **long-term treatment** in randomized trials are Dalteparin 200 IU/kg body weight qd for 1 month, followed by 150 IU/kg qd thereafter or Tinzaparin, 175 IU/kg body weight SC qd”*

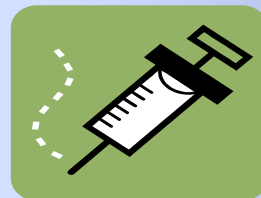


*¿Cuánto tiempo de mantenimiento
al alta?*



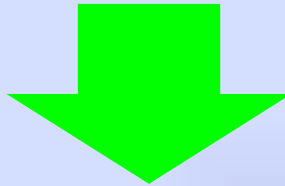
Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism: *American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*
Chest 2008;133:381S.

*“For patients undergoing Total Hip Replacement (**Grade 1A**), Total Knee Replacement (**Grade 2B**) and Hip fracture surgery (**Grade 1A**), we recommend that thromboprophylaxis be extended beyond 10 days and up to 35 days after surgery”*



Contenido-2

¿Qué hay de nuevo en ...?

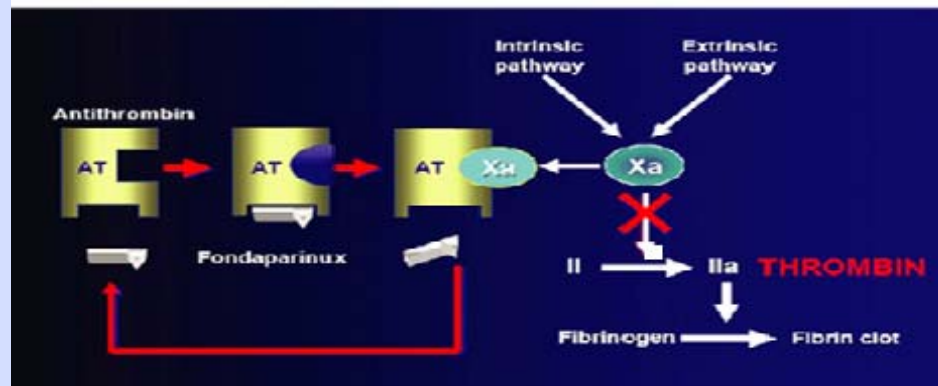
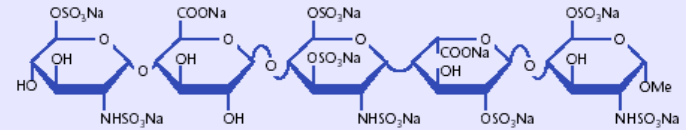


*TROMBOPROFILAXI
S
FARMACOLÓGICA*



FONDAPARIN

UX



1. *Prevención de ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera (EMEA 2002, FDA 2001)*
2. *Prevención de ETV en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes a cirugía abdominal por cáncer (EMEA 2005)*

CHEST[®]

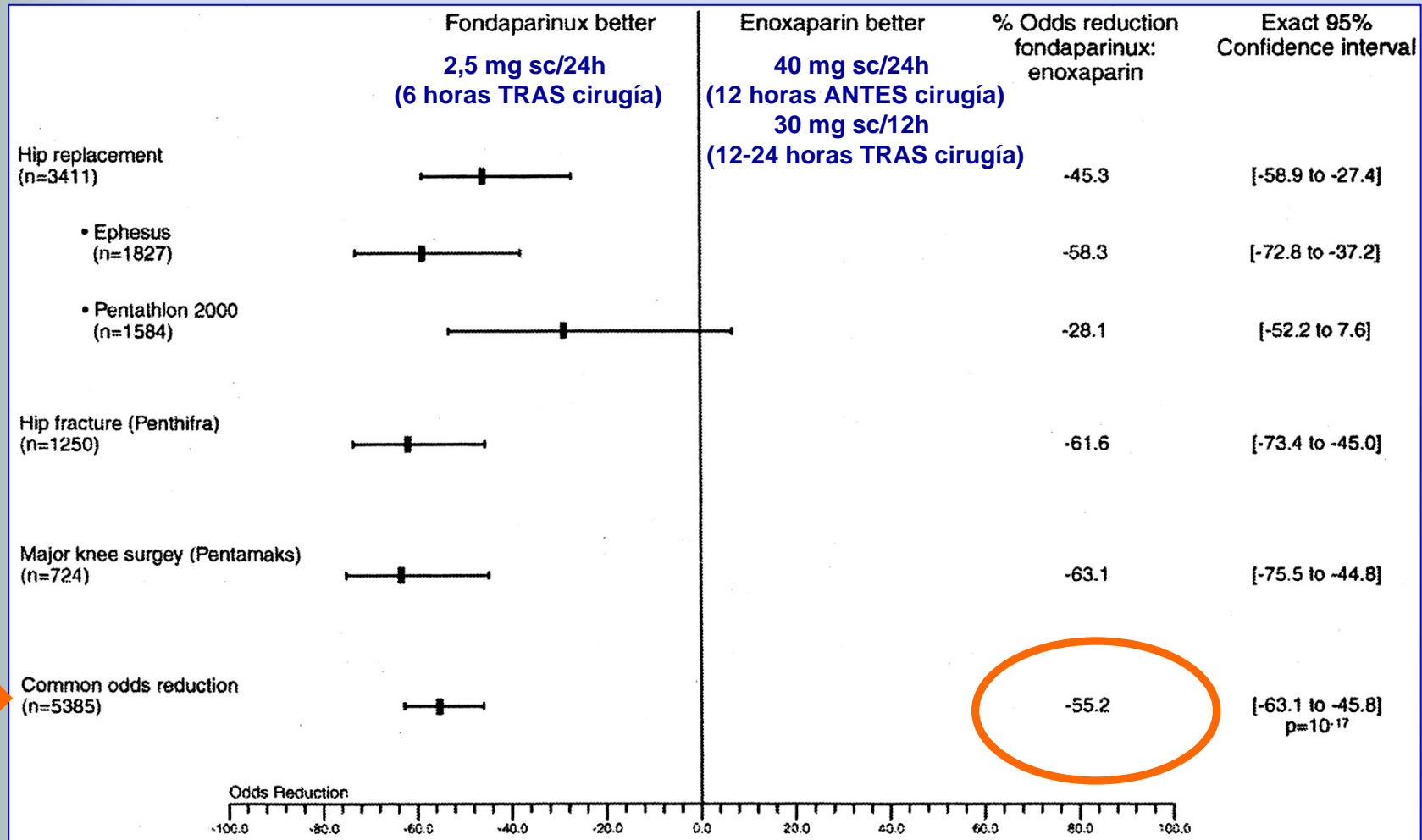
Official publication of the American College of Chest Physicians

**Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism
(Chest 2008;133;381S-453S)**

- FRACTURA DE CADERA: “We recommend routine thromboprophylaxis using FONDAPARINUX (Grade 1A), LMWH (Grade 1B), adjusted doses VKA (INR target, 2.5; INR range, 2.0 to 3.0) (Grade 1B), or LDUH (Grade 1B)”

- ARTROPLASTIA ELECTIVA DE CADERA O RODILLA: “We recommend the routine use of one of the following anticoagulant options: (1) LMWH (at a usual high-risk dose, started 12 h before surgery or 12 to 24 h after surgery, or 4 to 6 h after surgery at half the usual high-risk dose and then increasing to the usual high-risk dose the following day); (2) FONDAPARINUX (2.5 mg started 6 to 24 h after surgery); or (3) adjusted-dose VKA started preoperatively or the evening of the surgical day (INR target, 2.5) (all Grade 1A)

Turpie A, et al. A Meta-analysis of 4 Randomize Double-blind Studies.
(Arch Intern Med 2002;162:1833-40)



**Turpie A, et al. New Pentasaccharide for the Prophylaxis of Venous
 Thromboembolism**
(Chest 2003;124:371S-8S)



Turpie A, et al. A Meta-analysis of 4 Randomize Double-blind Studies.
 (Arch Intern Med 2002;162:1833-40)

Resultados de EFICACIA

Variable evaluada en el estudio	FONDAPARINUX (N=2.677)	ENOXAPARINA (N=2.698)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<u>Resultado principal</u>					
-TEV por <u>flebografía</u> día 5-11	6,5% (174)	13,5% (363)	7% (5,4-8,6)	< 0,05	14 (12-19)
<u>Resultados secundarios de interés</u>					
-TEV profundo proximal (<u>flebografía</u>)	1,3% (35/2756)	2,9% (81/2775)	1,6% (0,9-2,4)	< 0,05	61 (42-112)
→ -TEV sintomático	0,3% (12/3603)	0,2% (6/3608)	0,17% (-0,06-0,4)	NS	←
-Embolismo pulmonar	0,3% (11/3603)	0,3% (10/3608)	Despreciable		

Turpie A, et al. New Pentasaccharide for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism
 (Chest 2003;124:371S-8S)



Turpie A, et al. A Meta-analysis of 4 Randomize Double-blind Studies.
 (Arch Intern Med 2002;162:1833-40)

Resultados de SEGURIDAD

Variable evaluada en el estudio	Fondaparinux (N=3616)	Enoxaparina (N=3621)	RAR (IC 95%)	p	NNH o NND (IC 95%)
<u>Resultado principal</u> -Índice hemorragia ≥ 2	2,3% (84)	1,5% (53)	0,9% (0,2-1,5)	<0,05	116 (67-431)

Turpie A, et al. New Pentasaccharide for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism
 (Chest 2003;124:371S-8S)



Validez interna:

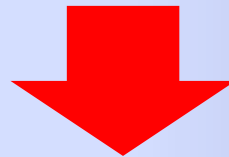
Falta análisis por intención de tratar de la variable principal.

Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

En la práctica habitual no se practica flebografía rutinaria. Puesto que en estos ensayos la detección de TEV flebográfico va seguida de tratamiento anticoagulante, desconocemos los resultados en condiciones habituales.

Relevancia clínica de los resultados:

La reducción farmacológica de TEV flebográfica no necesariamente se correlaciona con una reducción de TEV sintomático. De hecho, no hay diferencias significativas en TEV sintomático ni en EP.



“En consecuencia, la diferencia de eficacia clínica entre Fondaparinux y Enoxaparina en esta indicación, si existe, precisaría tratar a un número de pacientes muy elevado para ponerse de manifiesto, y al precio de un mayor riesgo hemorrágico”

CHEST[®]

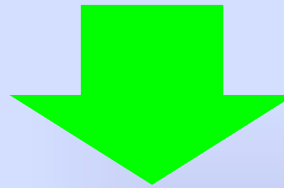
Official publication of the American College of Chest Physicians

**Geerts WH, et al. Prevention of Venous
Thromboembolism
(Chest 2008;133;381S-453S)**

- *For every general hospital, we recommend that a formal, active strategy that addresses the prevention of VTE be developed (Grade 1A)*
- *We recommend that the local thromboprophylaxis strategy be in the form of a written, institution-wide thromboprophylaxis policy (Grade 1C)*
- *We recommend the use of strategies shown to increase thromboprophylaxis adherence, including the use of computer decision support systems (Grade 1A), preprinted orders (Grade 1B), and periodic audit and feedback (Grade 1C) Passive methods such as distribution of educational materials or educational meetings are not recommended as sole strategies to increase adherence to thromboprophylaxis (Grade 1B)*

Contenido-2

¿Qué hay de nuevo en ...?

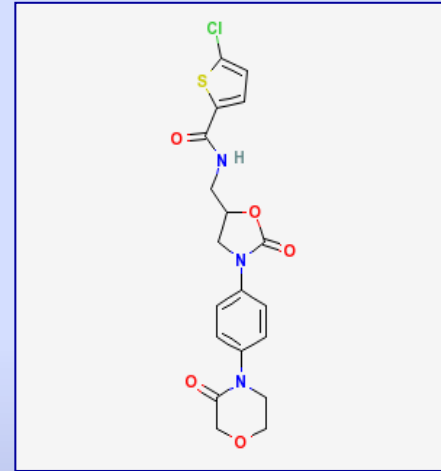
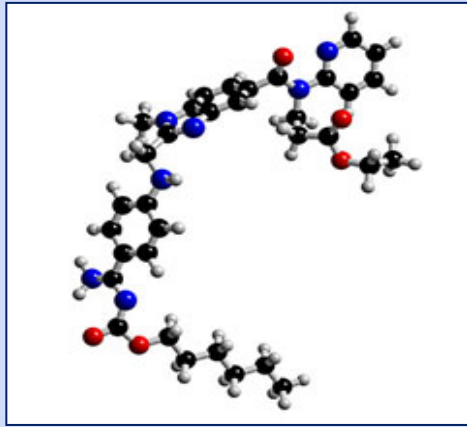


*TROMBOPROFILAXI
S*

FARMACOLÓGICA



DABIGATRÁN o RIVAROXABAN



1. “Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla programadas (EMEA, AEMyPS, FDA (Rivaroxaban, 2009))”

Amplio margen terapéutico, dosificación oral fija, bajo potencial de interacciones y no precisan monitorización de laboratorio



Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología



*“Con un **grado de recomendación A**, la Guía de profilaxis Tromboembólica de la SECOT (Addendum 2009) propone utilizar Rivaroxaban ó Dabigatrán, como alternativas a HBPM, en el tratamiento profiláctico de enfermedad tromboembólica tras la artroplastia total de cadera y rodilla; Se aconseja prolongar la profilaxis entre 4-6 semanas en la artroplastia de cadera (IA) y en la artroplastia total de rodilla (IB)”*

DABIGATRÁN ETEXILATO – Estudios de Eficacia

Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial

Bengt I Eriksson, Ola E Dahl, Nadia Rosencher, Andreas A Kurth, C Niek van Dijk, Simon P Frostick, Martin H Prins, Rohan Hettiarachchi, Stefan Hantel, Janet Schnee, Harry R Buller, for the RE-NOVATE Study Group

Summary

Background After hip replacement surgery, prophylaxis following discharge from hospital is recommended to reduce the risk of venous thromboembolism. Our aim was to assess the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate

Lancet 2007; 370: 949-56
See Comment page 915

“Cumple los criterios de no inferioridad cuando se compara con Enoxaparina a dosis empleadas habitualmente en Europa (40 mg/día) y duraciones de tratamiento de 28-35 días en prótesis de cadera. No se presentan diferencias relevantes en el riesgo de sangrado entre Dabigatrán y

Dabigatrán 150 mg ó 220 mg VO/24h (inicio 1-4 h tras cirugía) vs Enoxaparina 40 mg SC/24h (inicio 12 h antes cirugía)

28-35 días

Wolowacz SE, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis (Thromb Haemost 2009;101:77-85)

N > 8.000 pacientes



- No se observaron diferencias significativas entre Dabigatrán y Enoxaparina en cualquiera de los resultados finales de análisis de seguridad y eficacia, ya sea en el análisis de dos ensayos ($p < 0,15$) o cuando los tres ensayos se combinaron ($p < 0,30$)

- El meta-análisis de *RE-MODEL* y *RE-NOVATE* apoya las conclusiones de los ensayos individuales, es decir, Dabigatrán no es inferior a Enoxaparina (40 mg/24h) y con similar perfil de seguridad.

- El meta-análisis de los tres ensayos (+ *RE-MOBILIZE*) no encuentra diferencias importantes entre los tratamientos en ninguno de los resultados finales analizados.

RIVAROXABAN – Estudios de Eficacia-1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 26, 2008

VOL. 358 NO. 26

Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty

Bengt I. Eriksson, M.D., Ph.D., Lars C. Borris, M.D., Richard J. Friedman, M.D., Sylvia Haas, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Ph.D., Tiemo J. Bandel, M.D., Horst Beckmann, Ph.D., Eva Muehlhofer, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and William Geerts, M.D., for the RECORD1 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

This phase 3 trial compared the efficacy and safety of rivaroxaban, an oral direct inhibitor of factor Xa, with those of enoxaparin for extended thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty.

METHODS

In this randomized, double-blind study, we assigned 4541 patients to receive either 10 mg of oral rivaroxaban once daily, beginning after surgery, or 40 mg of enoxaparin subcutaneously once daily, beginning the evening before surgery, plus a placebo tablet or injection. The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (either symptomatic or detected by bilateral venography if the patient was asymptomatic), nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause at 36 days (range, 30 to 42). The main secondary efficacy outcome was major venous thromboembolism (proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from venous thromboembolism). The primary safety outcome was major bleeding.

RESULTS

A total of 3153 patients were included in the superiority analysis (after 1388 exclusions), and 4433 were included in the safety analysis (after 108 exclusions). The primary efficacy outcome occurred in 18 of 1595 patients (1.1%) in the rivaroxaban group and in 58 of 1558 patients (3.7%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction, 2.6%; 95% confidence interval [CI], 1.5 to 3.7; $P < 0.001$). Major venous thromboembolism occurred in 4 of 1686 patients (0.2%) in the rivaroxaban group and in 33 of 1678 patients (2.0%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction, 1.7%; 95% CI, 1.0 to 2.5; $P < 0.001$). Major bleeding occurred in 6 of 2209 patients (0.3%) in the rivaroxaban group and in 2 of 2224 patients (0.1%) in the enoxaparin group ($P = 0.18$).

CONCLUSIONS

A once-daily, 10-mg oral dose of rivaroxaban was significantly more effective for extended thromboprophylaxis than a once-daily, 40-mg subcutaneous dose of enoxaparin in patients undergoing elective total hip arthroplasty. The two drugs had similar safety profiles. (ClinicalTrials.gov number, NCT00329628.)

N ENGL J MED 358:26 WWW.NEJM.ORG JUNE 26, 2008

2765

Downloaded from www.nejm.org at UNIVERSIDAD DE SEVILLA on November 9, 2009.
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

From Sahlgrenska University Hospital—Östra, Gothenburg, Sweden (B.I.E.); Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (L.C.B.); Medical University of South Carolina, Charleston (R.J.F.); Institute of Experimental Oncology and Therapy Research, Technical University of Munich, Munich, Germany (S.H.); Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands (M.V.H.); Thrombosis Research Institute, and Barts and the London School of Medicine, London (A.K.K.); Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany (T.J.B.); H.B. E.M., F.M.) and University of Toronto, Toronto (W.G.). Address reprint requests to Dr. Eriksson at the Orthopedic Department, Sahlgrenska University Hospital—Östra, Smördögatan 1, SE-41345 Gothenburg, Sweden, or at b.eriksson@orthop.gu.se.

*Members of the Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism 1 (RECORD1) Study Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2008;358:2765-71.
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

Rivaroxaban 10 mg VO/24h (inicio 6-8 h tras cirugía) vs Enoxaparina 40 mg SC/24h (inicio 12 h antes cirugía)



31-39 días

RECORD-1

(N Engl J Med 2008;358(26):2765-75)

Table 3. Incidence of Efficacy Events (Modified Intention-to-Treat Population).

Outcome	Rivaroxaban		Enoxaparin		Absolute Risk Reduction* % (95% CI)	P Value†
	no. with events/ total no.	% (95% CI)	no. with events/ total no.	% (95% CI)		
Primary efficacy outcome‡	18/1595	1.1 (0.7 to 1.8)	58/1558	3.7 (2.8 to 4.8)	-2.6 (-3.7 to -1.5)	<0.001
Major venous thromboembolism§	4/1686	0.2 (0.1 to 0.6)	33/1678	2.0 (1.4 to 2.8)	-1.7 (-2.5 to -1.0)	<0.001
Death during on-treatment period	4/1595	0.3 (0.1 to 0.6)	4/1558	0.3 (0.1 to 0.7)	0.0 (-0.4 to 0.4)	1.00
Nonfatal pulmonary embolism	4/1595	0.3 (0.1 to 0.6)	1/1558	0.1 (<0.1 to 0.4)	0.2 (-0.1 to 0.6)	0.37
Deep-vein thrombosis	12/1595	0.8 (0.4 to 1.3)	53/1558	3.4 (2.6 to 4.4)	-2.7 (-3.7 to -1.7)	<0.001
Proximal	1/1595	0.1 (<0.1 to 0.4)	31/1558	2.0 (1.4 to 2.8)	-1.9 (-2.7 to -1.2)	<0.001
Distal only	11/1595	0.7 (0.3 to 1.2)	22/1558	1.4 (0.9 to 2.1)	-0.7 (-1.5 to 0.0)	0.04
Symptomatic venous thromboembolism¶						
During treatment	6/2193	0.3 (0.1 to 0.6)	11/2206	0.5 (0.3 to 0.9)	-0.2 (-0.6 to 0.1)	0.22
During follow-up	1/2193	<0.1 (<0.1 to 0.3)	4/2206	0.2 (0.1 to 0.5)	-0.1 (-0.4 to 0.1)	0.37
Death during follow-up	1/1595	0.1 (<0.1 to 0.4)	0/1558	0.0 (0.0 to 0.2)	0.1 (-0.2 to 0.4)	1.00

* The absolute risk reduction, calculated with the use of a weighted Mantel–Haenszel test, is for patients receiving rivaroxaban, as compared with those receiving enoxaparin. For outcomes that occurred infrequently (i.e., fewer than 10 events in total, including death, pulmonary embolism, and symptomatic venous thromboembolism during follow-up), unweighted risk reductions and exact confidence intervals are given.

† Values were calculated on the basis of the Mantel–Haenszel weighted estimator. For outcomes that occurred infrequently (i.e., fewer than 10 events in total, including death, pulmonary embolism, and symptomatic venous thromboembolism during the follow-up period), the listed P values were calculated with the use of Fisher's exact test.

‡ The primary efficacy outcome was a composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause.

§ Major venous thromboembolism was a composite of proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from venous thromboembolism.

¶ Symptomatic venous thromboembolism included any symptomatic deep-vein thrombosis (proximal or distal) and nonfatal or fatal symptomatic pulmonary embolism in patients in the safety population who had undergone surgery.

RIVAROXABAN – Estudios de Eficacia- 2

Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial



Ajay K Kakkar, Benjamin Brenner, Ola E Dahl, Bengt I Eriksson, Patrick Mouret, Jim Muntz, Andrea G Soglian, Ákos F Pap, Frank Misselwitz, Sylvia Haas, for the RECORD2 Investigators*

Summary

Background The risk of venous thromboembolism is high after total hip arthroplasty and could persist after hospital discharge. Our aim was to compare the use of rivaroxaban for extended thromboprophylaxis with short-term thromboprophylaxis with enoxaparin.

Lancet 2008; 372: 31-39

Published Online
June 25, 2008

*Rivaroxaban 10 mg VO/24h (inicio 6-8 h tras cirugía),
VS
Enoxaparin 40 mg SC/24h (inicio 12 h antes cirugía)*



31-39 días Rivaroxaban vs 10-14 días Enoxaparina

RECORD-2

(Lancet 2008;372(9632):31-9)

	Extended thromboprophylaxis with rivaroxaban	Short-term thromboprophylaxis with enoxaparin	Absolute risk reduction (95% CI)*	p value†
Primary efficacy outcome‡	17/864 (2.0%, 1.2–3.1)	81/869 (9.3%, 7.5–11.5)	7.3% (5.2–9.4)	<0.0001
Death	2/864 (0.2%, <0.1–0.8)	6/869 (0.7%, 0.3–1.5)	0.5% (–0.2 to 1.1)	0.29
Non-fatal pulmonary embolism	1/864 (0.1%, <0.1–0.6)	4/869 (0.5%, 0.1–1.2)	0.3% (–0.2 to 1.1)	0.37
Deep-vein thrombosis	14/864 (1.6%, 0.9–2.7)	71/869 (8.2%, 6.4–10.2)	6.5% (4.5–8.5)	<0.0001
Proximal	5/864 (0.6%, 0.2–1.3)	44/869 (5.1%, 3.7–6.7)	4.5% (2.9–6.0)	<0.0001
Distal only	9/864 (1.0%, 0.5–2.0)	27/869 (3.1%, 2.1–4.5)	2.0% (0.7–3.3)	0.0025
Major venous thromboembolism§	6/961 (0.6%, 0.2–1.4)	49/962 (5.1%, 3.8–6.7)	4.5% (3.0–6.0)	<0.0001
Symptomatic venous thromboembolism¶	3/1212 (0.2%, <0.1–0.7)	15/1207 (1.2%, 0.7–2.0)	1.0% (0.3–1.8)	0.0040
Symptomatic venous thromboembolism in follow-up period¶	1/1212 (0.1%, <0.1–0.5)	2/1207 (0.2%, <0.1–0.6)	0.1% (–0.2 to 0.4)	0.62
Death in follow-up period	0/1228 (0.0%, 0.0–0.3)	2/1229 (0.2%, <0.1–0.6)	0.2% (–0.1 to 0.6)	0.50

Data are n/N (% , 95% CI) unless otherwise specified. *Mantel–Haenszel weighted absolute risk reduction in patients receiving extended thromboprophylaxis with rivaroxaban compared with short-term enoxaparin. For endpoints that occurred infrequently (less than ten events in total—ie, death [within the time window and during follow-up], non-fatal pulmonary embolism, symptomatic venous thromboembolism in the follow-up), unweighted risk reductions and exact CIs are given. Calculation and rounding of absolute risk reduction is based on the difference in unrounded incidences. †Values calculated based on the Mantel–Haenszel weighted estimate. For endpoints that occurred infrequently (less than ten events in total—ie, death [within the time window and during follow-up], non-fatal pulmonary embolism, symptomatic venous thromboembolism in the follow-up), p values according to Fisher’s exact test are given. ‡Composite of any deep-vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, and all-cause mortality. §Composite of proximal deep-vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, and venous thromboembolism-related death. ¶Any symptomatic deep-vein thrombosis (proximal or distal) or symptomatic non-fatal or fatal pulmonary embolism in patients valid for the safety population who underwent surgery. ||Follow-up started the day after adequate assessment of thromboembolism (venography or symptomatic event up to day 41 after surgery) for each patient.

Table 3: Incidence of events (efficacy)

RECORD-2

(Lancet 2008;372(9632):31-9)

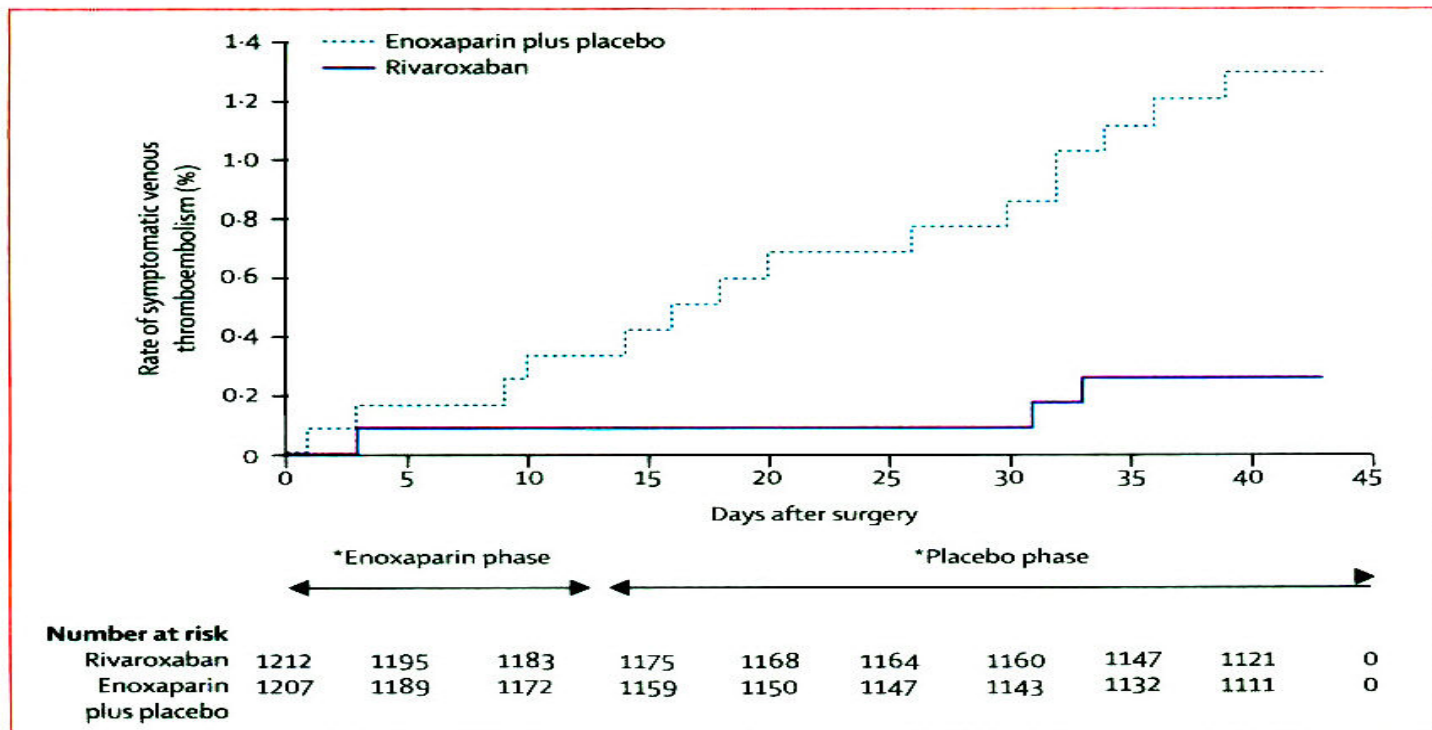


Figure 2: Cumulative event rate of symptomatic venous thromboembolism

*Patients who received at least one dose of study medication (ie, safety population) and underwent surgery. In the case of multiple events per patient, the event that occurred first was considered. All symptomatic venous thromboembolic events were considered up to day 42 after surgery. Patients without symptomatic venous thromboembolism were deemed to be censored at day 42 after surgery or at the last contact, whichever was earlier. $p=0.0043$ for difference between groups; log-rank test (post-hoc analysis).

RECORD (1,2,3 y 4)



“Rivaroxaban ha mostrado superioridad sobre Enoxaparina, de forma estadísticamente significativa, sin producir mayor índice de hemorragia, y por tanto, con un beneficio/riesgo muy similar”

¿Eventos clínicos o EP fatales?



ASPECTOS A CONSIDERAR

1. *La tromboprolifaxis quirúrgica en el anciano y/o pluripatológico es necesaria, con especial énfasis al afecto de fractura de cadera y al que precisa artroplastia electiva de cadera y rodilla, conociendo que no hay guías clínicas específicas diseñadas para esta población.*
2. *Existen diferentes alternativas farmacológicas aprobadas, eficaces y seguras, que habrá que considerar de forma individualizada en cada centro hospitalario con la elaboración de protocolos específicos para un perfil concreto de pacientes.*

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

