

# Tromboprofilaxis de cirugía ortopédica mayor

## – nuevos horizontes terapéuticos –

Dr. Marcelo Casey

Médico Hematólogo

Clínica Olivos - FLENI - Buenos Aires - Argentina

- Dabigatrán es tan eficaz y seguro como enoxaparina para la tromboprofilaxis en reemplazo terapéutico de rodilla y cadera, con la gran ventaja de su administración oral que eleva la tasa de adherencia al tratamiento.
- Recientemente se publicó un ensayo de costo efectividad que demostró la superioridad de dabigatrán, reduciendo costos a corto y largo plazo.

### Cirugía ortopédica mayor: alto riesgo tromboembólico

Los pacientes quirúrgicos tienen un alto riesgo tromboembólico y dentro de la cirugía general sin duda la cirugía ortopédica mayor es aquella de mayor riesgo tromboembólico venoso.

Entre el 50 al 60% de los pacientes sometidos a una *cirugía de reemplazo de prótesis de cadera o rodilla* sufren un episodio de tromboembolia venosa (TEV) en ausencia de medidas de tromboprofilaxis.

La tromboembolia venosa no solo es grave por su lógica consecuencia de embolismo pulmonar, sino que a largo plazo tanto el síndrome posttrombótico como la hipertensión pulmonar son dos complicaciones frecuentes que originan grandes gastos en estos pacientes.

El riesgo de tromboembolia venosa no se restringe exclusivamente al periodo hospitalario.

Un gran registro quirúrgico americano detectó que los episodios de TEV se producen en el 76% y 47% de los casos de reemplazo de cadera (RTC) y rodilla (RTR) respectivamente.

### Pautas de profilaxis clásicas

Existen múltiples guías de recomendaciones de tratamiento al respecto. Sin duda aquella de mayor peso por los años que se emite, actualmente en vigencia, la séptima emitida por el Colegio Americano de especialistas de tórax (CHEST) indicando como recomendación el uso de *heparina de bajo peso molecular, fondaparina o anticoagulantes orales* por un periodo de 10 días para el RTR y 28 a 35 días para el RTC.

Cualquiera de estos tres recursos terapéuticos son de alta eficacia pero poseen una serie de desventajas.

Los *anticoagulantes orales* poseen un inicio retardado de acción y requieren de un monitoreo de laboratorio o INR con las consecuencias de la incomodidad por la realización de dicho test y el costo asociado.

La principal desventaja de las heparinas y la fondaparina es la aplicación subcutánea, que sin duda reduce la adherencia a esta estrategia terapéutica ya que solo un bajo porcentaje de pacientes puede autoinyectarse, requiriendo asistencia de enfermería.

Debemos sumar además dentro de los riesgos de las heparinas la trombocitopenia.

### Nuevas terapéuticas orales: Dabigatrán

En los últimos años la industria farmacéutica se ha lanzado a la investigación de moléculas anticoagulantes orales, siendo el *etexilato de dabigatrán* el primero en ser aprobado para su uso por la oficina regulatoria europea (EMEA) y en los últimos meses en la gran mayoría de los países de nuestra región.

*Dabigatrán* es un inhibidor directo de la trombina. La trombina es un objetivo terapéutico muy interesante ya que participa tanto de la cascada de la coagulación y tiene un potente efecto proinflamatorio, además de ser un importante agente agregante plaquetario.

Las principales características de esta nueva molécula son:

- efecto anticoagulante predecible,
- dosis oral fija,

- no requiere monitoreo de laboratorio,
- no interactúa con alimentos y la interacción, con medicamentos es mínima,
- inicio y final de acción rápido
- no posee el riesgo de trombocitopenia.

La dosificación es simple y surge de los ensayos RENOVATE y REMODEL: una dosis inicial de 110 mg a las 4 horas de la cirugía o 220 mg en el supuesto caso que se quiera retrasar su administración para asegurar la homeostasia quirúrgica.

Dabigatrán además se presenta en forma de comprimidos de 75 mg para los casos de insuficiencia renal (clearance de 30 a 50 ml/min ya que clearance menores a 30 ml/min constituyen formal contraindicación) o en los casos que el paciente reciba además amiodarona.

El periodo que debe recibir el paciente dabigatrán es de 10 días post RTR y 28 a 35 días post RTC.

### Estudios comparativos

La aprobación de EMEA fue basada en los resultados de los ensayos clínicos RENOVATE (RTC) y rodilla REMODEL (RTR) ensayos randomizados comparando en forma directa con enoxaparina 40 mg subcutáneo al día. La eficacia en ambos estudios fue determinada por la tasa de tromboembolia venosa y embolia de pulmón, la primera determinada por venografía con contraste y la seguridad por la tasa de hemorragia mayor que incluía la hemorragia en sitio quirúrgico, caída de hemoglobina en 2 g/dl, sangrado en órganos críticos, sangrado fatal, reoperación por sangrado y necesidad de interrumpir el tratamiento.

En ambos ensayos **dabigatrán** fue tan eficaz y seguro como la enoxaparina: RENOVATE : TEV y mortalidad 8.6%, 6.0% y 6.7% respectivamente para dabigatrán 150 mg, 220 mg y enoxaparina respectivamente mientras que la tasa de sangrado mayor fue de 1.3%, 2.0% y 1.6% respectivamente. En el ensayo REMODEL la tasa de TEV y mortalidad fue de 40.5%, 36.4% y 37.7% respectivamente mientras que la tasa de hemorragia mayor fue de 1.3%, 1.5% y 1.3% respectivamente.

En ambos ensayos se determinó además como evento de seguridad la tasa de elevación de transaminasas y los eventos cardiovasculares posteriores a la suspensión del tratamiento, no observando diferencia en relación a enoxaparina en la tasa de estos eventos.

Ambos ensayos demuestran claramente que dabigatrán es tan eficaz y seguro como enoxaparina con la gran ventaja de su presentación oral que facilita su administración y eleva sin duda la tasa de adherencia al tratamiento.

Recientemente se publicó un ensayo de costo efectividad que demostró la superioridad de dabigatrán, reduciendo costos a corto y largo plazo.

### Perspectivas

Dabigatrán esta siendo testeado en otras indicaciones. Su uso en el tratamiento de la TEV se evalúa en los estudios RECOVER y REMEDY; en la fibrilación auricular el estudio RELY y en los síndromes isquémicos agudos el estudio RE-DEEM. La ventaja de no requerir monitoreo de laboratorio probablemente se hará más evidente al utilizarse en la fibrilación auricular o el tratamiento de la TEV.

En el curso del corriente año estarán disponibles los resultados de los ensayos de fibrilación auricular y TEV.

### Bibliografía

- 1-Ericksson B. et al. Lancet 2007; 370: 949 - 956. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, noninferiority trial.
- 2-Ericksson B et al. J. Thromb. And Haemost. 2007;5: 2178-85 Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial.
- 3- S. Wollowacz et al. Clinical therapeutics 2009, vol 31:194-212. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery.