



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Master

Rivaroxaban frente a enoxaparina como trombopropilaxis en Cirugía Ortopédica y Traumatología: un metaanálisis

Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in orthopedic surgery: a meta-analysis

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología

Autor

Oier Abad Vélaz

Director

Ignacio Carbonel Bueno

Facultad de Medicina

2020

RESUMEN

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa está altamente asociada a las intervenciones ortopédicas, siendo la tromboprofilaxis una prioridad para el cirujano ortopédico. Los nuevos anticoagulantes orales presentan ventajas claras para la práctica clínica diaria.

Objetivos: Analizar la eficacia y la seguridad del rivaroxaban frente a la enoxaparina como tromboprofilaxis tras distintas intervenciones ortopédicas como en situaciones representativas de nuestro entorno.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada de ensayos clínicos de alta calidad en las distintas bases de datos. Se recogieron datos de variables de eficacia clínica (trombosis venosa profunda asintomática o sintomática, embolia pulmonar, muerte) y seguridad clínica (hemorragia mayor, hemorragia clínicamente relevante).

Resultados: 6 ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados fueron seleccionados para el metaanálisis. El rivaroxaban mostró una mejor eficacia clínica tras distintas intervenciones ortopédicas (RR: 0.51; IC 95%: 0.36-0.73; p=0.0002) como en situaciones representativas de nuestra práctica clínica (RR: 0.50; IC 95%: 0.34-0.72; p=0.0003). Se observó mayor beneficio y homogeneidad en los resultados al analizar únicamente la trombosis venosa profunda sintomática (RR: 0.43; IC 95%: 0.28-0.65; p<0.0001; $I^2= 0\%$; p=0.49). Además, no se apreció mayor riesgo hemorrágico estadísticamente significativo con el rivaroxaban (RR: 1.20; IC 95%: 0.97-1.49; p= 0.09).

Conclusiones: el rivaroxaban debería ser considerado como una alternativa terapéutica más eficaz, económica y con mayor expectativa de cumplimiento terapéutico respecto a la enoxaparina empleada de manera rutinaria en nuestro entorno.

Palabras clave: “rivaroxaban”, “exoxaparina”, “tromboembolismo venoso”, “cirugía ortopédica”, “metaanálisis”.

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism is highly associated with orthopedic surgery, so thromboprophylaxis is an important consideration for orthopedic surgeons. The new oral anticoagulants have clear advantages for clinical practice.

Objectives: to analyze the efficacy and safety of rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in different orthopedic surgeries, such as in our clinical practice's representative situations.

Methods: systematic electronic search of high quality clinical trials was carried out. Data extraction of efficacy outcomes (deep venous thrombosis, pulmonary embolism and death) and safety outcomes (major bleeding and clinical relevant bleeding) was realized.

Results: six randomized and controlled clinical trials were included in this meta-analysis. Compared with enoxaparin the risk of venous thromboembolism was lower with rivaroxaban both in different orthopedic surgeries (RR: 0.51; IC 95%: 0.36-0.73; p=0.0002) and in our clinical practice's representative situations (RR: 0.50; IC 95%: 0.34-0.72; p=0.0003). This result was even better and more homogeneous in the analysis of symptomatic deep venous thrombosis outcome (RR: 0.43; IC 95%: 0.28-0.65; p<0.0001; $I^2= 0\%$; p=0.49). The risk of bleeding was not significantly higher with rivaroxaban (RR: 1.20; IC 95%: 0.97-1.49; p= 0.09).

Conclusions: rivaroxaban should be considerate such as a more effective, cheaper and with better adherence therapeutic alternative for thromboprophylaxis in orthopedic surgery.

Keywords: rivaroxaban”, “exoxaparin”, “venous thromboembolism”, “orthopedic surgery”, “meta-analysis”.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS.....	8
3. OBJETIVOS.....	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
4.1 Diseño del estudio.....	10
4.2 Búsqueda bibliográfica.....	10
4.3 Selección de la literatura y evaluación de la calidad.....	10
4.3.1 Criterios de inclusión.....	11
4.3.2 Criterios de exclusión.....	12
4.4 Variables del estudio.....	12
4.5 Recogida de datos.....	13
4.6 Análisis estadístico.....	14
4.7 Aspectos éticos.....	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1 Resultados de búsqueda y características de los ensayos clínicos.....	16
5.2 Metaanálisis de resultados de eficacia.....	17
5.2.1 Metaanálisis de resultados de eficacia en subgrupos.....	17
5.2.2 Metaanálisis de trombosis venosa profunda sintomática.....	22
5.3 Metaanálisis de resultados de seguridad.....	23
5.3.1 Metaanálisis de resultados de seguridad en subgrupos.....	24
5.4 Valoración del sesgo de publicación.....	26
6. DISCUSIÓN.....	27
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	30

8. CONCLUSIONES.....	32
9. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es una patología de los vasos sanguíneos que abarca desde la trombosis venosa profunda (TVP) hasta la embolia pulmonar (PE). La TVP consiste en la formación de un coágulo en el sistema venoso profundo, fundamentalmente en extremidades inferiores (vena femoral y poplítea) y venas profundas de la pelvis.

Se habla de TVP distal cuando sólo afecta a las venas profundas de la pantorrilla, y TVP proximal cuando la parte más alta del trombo se extiende hasta la vena poplítea o más proximalmente. En ocasiones el trombo asentado en una vena profunda se desprende llegando a alojarse en una arteria pulmonar provocando una EP¹.

La formación del coágulo en los vasos sanguíneos se produce principalmente por cambios en la composición de la sangre, alteración del flujo sanguíneo y/o cambios en el endotelio de los propios vasos. Tanto factores genéticos como ambientales pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo¹.

La ETEV es responsable de la muerte de más de medio millón de personas en Europa cada año²; y es la tercera causa de muerte cardiovascular sólo por detrás del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular³. Además, en Europa cada año se diagnostican 1,66 millones de casos de ETEV sintomáticos no fatales².

Las estimaciones de la incidencia de la TVP en la población general varían de 20 a 100 casos por 100.000 personas-años². En Estados Unidos las mejores estimaciones sugieren que hay más de 900,000 casos de ETEV por año en los Estados Unidos, de los cuales 300,000 personas mueren de PE cada año. En total, las muertes por PE son cinco veces más comunes que las muertes por cáncer de mama, accidentes automovilísticos y SIDA combinados⁴.

La secuela principal de la TVP es el síndrome postrombótico, que produce dolor, edema e induración (en ocasiones hasta ulceración) de características crónicas en las extremidades inferiores. La incidencia de síndrome postrombótico tras sufrir una TVP es del 30% a los ocho años, aunque algunos estudios sugieren que la incidencia es aún mayor, especialmente en los casos de trombosis venosa iliofemoral⁴.

La ETEV, en definitiva, es una patología con una enorme prevalencia y mortalidad en nuestro entorno siendo una importante causa de gasto de recursos sanitarios tanto en el tratamiento de la enfermedad como de las secuelas que produce⁴. Los sistemas de salud europeos sufren por cada paciente con ETEV costes adicionales de hospitalización de 1.899€ a los tres meses y 3.220€ al año del episodio⁵.

La ETEV es una complicación frecuente durante y después la hospitalización de los pacientes tanto médicos como quirúrgicos⁶. Sin ningún tipo de profilaxis la embolia pulmonar es responsable de 5-10% de las muertes en pacientes hospitalizados: 0.1-0.8% en cirugías generales electivas, 2-3% en recambios electivos de cadera y 4-7% en cirugías de la fractura de cadera³.

En un paciente sometido a cirugía ortopédica y traumatológica están presentes todos los procesos fisiopatológicos incluidos en la tríada de Virchow⁷: 1) el uso de manguito de presión, la inmovilización y el reposo en cama causan estasis de sangre venosa; 2) las manipulaciones quirúrgicas causan lesiones en el endotelio vascular 3) el propio trauma aumenta los agentes de tromboplastina; y 4) la cementación ósea con polimetilmetacrilato (PMMA) aumenta la hipercoagulabilidad. Por tanto, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica como en aquellos que han sufrido un suceso traumatológico la profilaxis de la ETEV es fundamental.

Por otro lado existen una serie de factores de riesgo, muchos de ellos relacionados con la patología traumatológica, que predisponen a la ETEV: edad avanzada, obesidad, insuficiencia venosa periférica, antecedentes familiares de ETEV, trombofilias (por ejemplo la deficiencia de antitrombina o el defecto de proteína S), anticonceptivos orales combinados, terapias de reemplazo hormonal, antiestrógenos, embarazo, puerperio, inmovilidad prolongada, hospitalización, cementación quirúrgica, alto tiempo quirúrgico, perdida sanguínea, empleo de manguito isquémico, anestesia y catéteres venosos centrales. Las fracturas de cadera del anciano poseen un riesgo muy alto de desarrollar ETEV, siendo su intervención junto a la prótesis tota de cadera (PTC) electiva las intervenciones con mayor riesgo trombótico⁸.

Si bien la ETEV puede desarrollarse después de cualquier cirugía mayor, la incidencia de ETEV entre pacientes ortopédicos es significativamente mayor, particularmente en

los sometidos a artroplastia de cadera y rodilla.³ La prevalencia en ambos tipos de artroplastias aumenta significativamente con la edad; en relación con el envejecimiento de la población mundial se prevé un incremento de pacientes sometidos a este tipo de cirugía en los próximos años⁹. En los Estados Unidos en 2010, la prevalencia estimada fue de 0.83% para PTC y 1.52% para prótesis total de rodilla (PTR), que corresponde a un total de siete millones de estadounidenses que viven con una PTC o PTR⁹. En la Unión Europea en el año 2008 se realizaron una media de 153 PTC y 107 PTR por cada 100.000 habitantes¹⁰.

Además, el no uso de profilaxis en cirugías ortopédicas no mayores de extremidades inferiores (excluyendo las prótesis totales de cadera o rodilla o la cirugía de fractura de cadera) que producen una reducción de la movilidad transitoria también implica un riesgo de tromboembolismo venoso de aproximadamente el 3%¹¹.

A pesar de que el máximo riesgo tromboembólico se alcanza en el cuarto y 5 día del postoperatorio, el 76% de los eventos tromboembólicos aparecidos tras una prótesis total de cadera (PTC) y el 47% de los ocurridos tras una prótesis total de rodilla (PTR) se diagnosticaron en el periodo de alta hospitalaria (más allá del séptimo día postoperatorio)¹³.

Además, existe evidencia de un segundo pico de incidencia en la 3 semana postoperatoria; por tanto, la adherencia de los tratamientos tromboprofilácticos se ha convertido en una gran preocupación entre los profesionales¹¹.

Un estudio español analizando datos de los hospitales públicos de España a los que tuvo acceso a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias observó como el tiempo de hospitalización fue mayor en pacientes que desarrollaron ETEV tras ser intervenidos por PTC o PTR que en aquellos que lo padecieron por otras causas¹⁴. Por tanto, la preocupación por el cumplimiento adecuado de los tratamientos profilácticos es elevada entre los profesionales¹¹.

La estrategia profiláctica adecuada en el paciente ortopédico ha causado gran debate en los últimos 30-40 años. Existen dos tipos diferenciados de terapia profiláctica: mecánica y farmacológica.

La profilaxis mecánica engloba entre otras la movilización precoz, medias elásticas de compresión decreciente, compresión neumática intermitente o bombas venosas plantares. Entre sus ventajas se encuentran la ausencia de riesgo hemorrágico y de efectos secundarios de importancia. Dentro de sus desventajas están la dificultad de implementación y cumplimiento asociada a la movilidad limitada del paciente, la incomodidad que provocan y las contraindicaciones de su uso (fracturas abiertas, insuficiencia arterial periférica, infecciones-ulceraciones de miembros inferiores entre otros)^{3,15}. Por otro lado, no existe evidencia científica indicando que disminuyan el riesgo de muerte³.

La profilaxis farmacológica incluye aspirina, heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) y los nuevos anticoagulantes orales (ACO). Con la excepción de la aspirina, cada uno de estos agentes actúan sobre factores específicos dentro de la cascada enzimática de la coagulación⁷.

Aunque existe evidencia que muestra la aspirina como una terapia adecuada para la prevención de ETEV tanto en PTC como PTR¹⁶, según las recomendaciones de AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons), la evidencia disponible hasta la fecha es limitada (se basa en ensayos clínico comparativos con placebo) y aún no existe certeza sobre la dosis y la duración del tratamiento profiláctico con la aspirina.

Tanto los AVK como la HBPM han sido la primera elección de tratamiento tromboprofiláctico convencional⁷. Estos medicamentos bloquean la acción de la trombina (factor II) ya sea activando los inhibidores naturales de la misma trombina como inhibiendo factores específicos en el sistema de coagulación que posteriormente bloqueando la generación o actividad de la trombina.

La HBPM necesita administración subcutánea, presentando resultados variables de adherencia terapéutica en el periodo de alta hospitalaria. Por otro lado, un conocido efecto secundario es la trombocitopenia inducida por heparina que revierte el efecto de la heparina y produce trombosis en un 50% de los pacientes que la padecen⁷. Los AVK, único tratamiento con disponibilidad oral hasta la irrupción de los ACOs,

presentan problemas en el manejo debido a la necesidad de monitorización sanguínea por su estrecha ventana terapéutica e interacciones con alimentos y otros fármacos³.

Como respuesta a la problemática del tratamiento tromboprofiláctico tradicional en los últimos años se están desarrollando de forma intensiva nuevos ACOs con mecanismos de acción más específicos y eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, que presenten menores efectos secundarios y que puedan ser administrados por vía oral. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del FIIa (trombina) o del FXa¹⁷.

Los primeros funcionan uniéndose directamente a la enzima trombina sin la necesidad de un cofactor como la antitrombina. A diferencia de las heparinas y los AVK pueden inhibir la trombina soluble y la trombina unida a la fibrina. Otras ventajas incluyen un efecto anticoagulante más predecible debido a su falta de unión a otras proteínas, un efecto antiplaquetario y la ausencia de la trombocitopenia inducida por heparina¹⁸.

Los segundos se unen directamente a la parte activa del factor X (Xa) bloqueando su actividad y evitando la transformación de protrombina en trombina. A diferencia de los inhibidores indirectos del factor Xa como el fondaparinux inactivan tanto el FXa libre como el FXa incorporado con el complejo de protrombinasa y no requieren interacción con el inhibidor antitrombina. Se ha demostrado que no son inferiores a la AVK, pero sin la necesidad de un control de análisis de sangre regular. Parecen tener menos interacciones con otros fármacos (en comparación con AVK) y ninguna interacción con alimentos o alcohol¹⁹.

Actualmente en España están comercializados tres ACOs con indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla: dabigatran etexilato (Pradaxa®)²⁰, rivaroxaban (Xarelto®)²¹ y apixaban (Eliquis®)²². El primero actúa sobre el FII(trombina) de la cascada enzimática de la coagulación mientras que los otros dos actúan sobre el FXa.

El tiempo de duración de las intervenciones tromboprofilácticas puede ser clasificado como "estándar" (duración promedio de 7-10 días) o "extendido" (duración mayor a 21 días). El tratamiento tromboprofiláctico extendido presenta menos casos de ETEV

y mayor número de hemorragias no mayores comparado con la profilaxis estándar. Se ha observado como la balanza de riesgo y beneficio se inclina a favor del tratamiento extendido en los pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica²³.

El American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda con un nivel de evidencia 1A profilaxis para tromboembolismo venoso durante al menos 10 días después de la PTR y de 28 a 35 días en el caso de las PTC⁸.

La National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁴ recomienda la HBPM (40mg/día) y el rivaroxaban (10mg/día) como tratamientos trombopropilácticos en los pacientes intervenidos de PTC o PTR de manera electiva. Según la misma el uso de dabigatran y apixaban quedaría restringido a contraindicaciones clínicas de los agentes recomendados. Recomiendan pautas de 28 días en el caso de PTC y de 14 días en PTR.

Un estudio en 2013 comparó la coste-utilidad y coste-efectividad de tres tipos de trombopropilaxis (enoxaparina, dabigatran y rivaroxaban) en pacientes intervenidos de PTC o PTR en tres países europeos (España, Francia e Italia) analizando los costes y eventos clínicos significativos en un periodo de 5 años desde la intervención¹⁰. Los investigadores encontraron como el rivaroxaban asociaba un claro ahorro de costes en comparación con la enoxaparina y el dabigatran. Siendo el ahorro económico respecto a la enoxaparina de hasta 160€ en la PTC y 137€ en la PTR. En un estudio canadiense se observó un ahorro de hasta 300 dolares canadienses y aumento estadísticamente significativo en los indicadores de calidad de vida de los pacientes que recibieron rivaroxaban respecto a los pacientes que siguieron la pauta convencional con enoxaparina²⁵.

En la misma línea, un estudio español creó un modelo de impacto presupuestario considerando un escenario hipotético donde el uso de rivaroxaban aumentaba porcentualmente cada año (10%, 20% y 30% en los años 2017, 2018 y 2019) respecto a la pauta de enoxaparina convencional en pacientes intervenidos de PTC o PTR en España²⁶. La diferencia de coste promedio por cada paciente fue de 105€ a favor del rivaroxaban. En la cohorte de PTC el ahorro fue de 206.890€, 411.413€ y 613.506€

para los años 2017, 2018 y 2019; mientras que en la cohorte PTR el impacto fue de 351.232€, 698.446€ y 1.041.533€, respectivamente.

El estudio multicéntrico español SALTO²⁷ encontró una menor tasa de abandono (9,49% vs 4,14%) y una mayor satisfacción en los pacientes intervenidos de PTC o PTR de manera electiva que fueron tratados con anticoagulación oral frente al grupo que recibió la enoxaparina convencional. Además, en este estudio se observó que, a pesar de un mayor cumplimiento terapéutico en la cohorte de la anticoagulación oral, el resultado fue subóptimo en ambas cohortes (59,05 vs 53,49%).

2. HIPÓTESIS

En nuestro entorno el tratamiento comúnmente aplicado para la tromboprofilaxis en los pacientes ortopédicos está basado en la enoxaparina subcutánea 40mg/día. El aumento escalonado de intervenciones como la PTR, PTC o las fracturas de cadera debido al envejecimiento poblacional mundial como especialmente de nuestro entorno convierte la tromboprofilaxis en una cuestión médica de gran importancia.

Recientes estudios sugieren una mayor eficacia tromboprotectora de los nuevos anticoagulantes orales con una supuesta mejor adherencia terapéutica. Estos estudios se centran en tromboprofilaxis en pacientes intervenidos de manera electiva de PTR o PTC. Pero también existe evidencia de un beneficio tromboprotector de los nuevos ACO en otros tipos de procedimientos ortopédicos.

Aunque haya una menor experiencia clínica con los nuevos ACO, sus potenciales ventajas en el ahorro económico tanto del paciente como del Sistema Nacional de Salud, su administración oral y su potencial mejora en la adherencia terapéutica ambulatoria los convierte en una alternativa terapéutica a estudiar.

Entre todos los nuevos ACO el rivaroxaban (10mg/día) es el que tiene una recomendación comparable a la enoxaparina convencional en la guía NICE. Además, este fármaco es el que mejores resultados farmacoeconómicos ha demostrado.

A pesar de ello, la eficacia global en todo tipo de intervenciones ortopédicas del rivaroxaban podría no ser tan beneficiosa como se ha visto en los en los pacientes intervenidos de cirugía mayor. Además, si únicamente se analizaran los estudios donde se emplearon pautas de enoxaparina similares a las aplicadas en nuestro entorno los resultados en la eficacia podrían ser diferentes. Por otro lado, si únicamente se analizaran los datos de TVP sintomáticas los resultados de eficacia clínica podrían diferir.

3. OBJETIVOS

El primer y principal objetivo de este estudio es comparar la eficacia y la seguridad en la tromboprofilaxis del rivaroxaban contra la enoxaparina tras distintas intervenciones dentro de la Cirugía Ortopédica y Traumatología.

El segundo objetivo es comparar la eficacia y seguridad del rivaroxaban con la enoxaparina en pacientes intervenidos de PTC y PTR en pautas representativas de nuestro entorno. Para ello se seleccionarán estudios en los que la pauta de enoxaparina fuera representativa de la empleada en nuestro entorno; tanto en la duración (mínimo de 10 días en PTR y de 28 días en PTC) como en la dosis (40mg/24h o en su defecto 30mg/12h).

El tercer objetivo es comparar la incidencia de TVP sintomática con el rivaroxaban como tromboprofilaxis contra la enoxaparina convencional tras distintas intervenciones dentro de la Cirugía Ortopédica y Traumatología.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico donde se reunieron y seleccionaron datos recogidos de distintos Ensayos Clínicos en los que se comparaba el rivaroxaban en dosis de 10mg/diario con la terapia convencional tromboprofiláctica en Europa (enoxaparina 40mg/diario) o en su defecto la pauta convencional americana (enoxaparina 30mg/12h) en distintas intervenciones ortopédicas.

4.2 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizaron búsquedas de artículos sin restricción de idiomas en las siguientes bases de datos: PubMed, EMBASE y Cochrane Library. Los siguientes términos de búsqueda fueron utilizados, sin limitaciones, hasta mayo de 2020: (Enoxaparin OR Enoxaparine OR EMT966 OR EMT967 OR Clexane OR Lovenox OR PK10169) AND (BAY 597939 OR Xarelto OR Rivaroxaban) AND (Knee replacement OR Knee arthroplasty) AND (Hip replacement OR Hip arthroplasty) AND (Non major orthopedic OR Arthroscopy).

Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)²⁸. Las bibliografías de los artículos obtenidos y las referencias de los metanálisis se verificaron para garantizar que estudios de interés para el análisis pasará inadvertidos.

4.3 SELECCIÓN DE LITERATURA Y EVALUACIÓN DE CALIDAD

La literatura se restringió exclusivamente a ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon la eficacia y la seguridad del anticoagulante oral seleccionado (rivaroxaban) con la enoxaparina en cualquier proceso quirúrgico dentro

de la Cirugía Ortopédica y Traumatología, ambos brazos terapéuticos debían tener una duración terapéutica equivalente.

Metanálisis y revisiones sistemáticas sin análisis estadístico fueron excluidos del estudio. Estudios que no presentaran datos originales o proporcionaran comparaciones confusas también fueron eliminados.

La puntuación modificada del sistema Jadad^{29, 30} fue adoptada para evaluar la calidad de los Ensayos Clínicos. Donde se puede otorgar una puntuación máxima de 7 otorgándose 1 punto por cumplimiento de cada una de las siguientes variables: existencia de aleatorización, descripción de la aleatorización, idoneidad de la aleatorización, enmascaramiento doble ciego, descripción del método enmascaramiento, idoneidad del enmascaramiento, descripción de pérdidas de seguimiento y abandonos. Los estudios con una puntuación menor de 5 se descartaron por baja calidad científica.

En definitiva, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y criterios de exclusión para el análisis de la búsqueda bibliográfica:

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tipo de estudio y calidad de la publicación: Ensayos clínicos con una puntuación modificada del sistema Jadad mayor o igual a 5
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Los pacientes recibieron de manera aleatoria rivaroxaban (10mg/día) o enoxaparina (40mg/día o en su defecto 30mg/12h)
- Duración del tratamiento debía ser equivalente en ambas ramas terapéuticas
- Los ensayos deben incluir pacientes mayores de 18 años
- Tamaño de muestra: mayor de 200 pacientes.
- Tiempo de seguimiento: mayor a 30 días desde el inicio del tratamiento.

- Se debían analizar al menos las siguientes variables de eficacia: TVP asintomática o sintomática diagnosticada por una prueba de imagen, embolia pulmonar no fatal (PE) y muerte por cualquier causa.
- Se debían analizar al menos las siguientes variables de seguridad: hemorragia mayor y sangrado clínicamente relevante (definido por los investigadores)

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tipo de publicación: Metanálisis y revisiones sistemáticas sin análisis estadístico.
- Idioma de publicación: Publicaciones no escritas en inglés o español.
- Duración de tratamiento no equivalente en las dos ramas terapéuticas, o pautas de inicio con enoxaparina y seguimiento con rivaroxaban (switch-therapy) fueron excluidas.
- Los ensayos que incluyesen pacientes menores de edad fueron excluidos.
- Publicaciones que carezcan de relación con los objetivos descritos.
- Tamaño: Número menor a 200 participantes.
- Tiempo de seguimiento: menor de 30 días desde el inicio de tratamiento.
- No recogida de datos de alguna de las variables de eficacia o seguridad descritas en el apartado de criterios de inclusión.

4.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal del estudio, de naturaleza dicotómica, es el tipo de tratamiento trombopropiláctico: tratamiento convencional (exoxaparina) y tratamiento con el nuevo anticoagulante oral seleccionado (rivaroxaban) formándose dos brazos terapéuticos independientes.

En primer lugar, para valorar la eficacia clínica se extrajeron los datos de distintos eventos clínicos sucedidos durante el periodo de tratamiento trombopropiláctico de los distintos estudios. Los eventos estudiados fueron: TVP asintomática o sintomática

(diagnosticada por prueba de imagen), embolia pulmonar no fatal (PE) o muerte por cualquier causa. De esta manera se formó una variable dicotómica y dependiente de la variable principal (tipo de tromboprofilaxis) que englobará todos los eventos clínicos descritos.

Por otro lado, debido a la controversia sobre añadir la TVP asintomática como variable representativa de eficacia clínica; se vio conveniente realizar un análisis independiente de la variable TVP sintomática³¹.

En segundo lugar, para valorar la seguridad se creó otra variable dicotómica dependiente compuesta por los siguientes eventos clínicos: hemorragia mayor y cualquier sangrado clínicamente relevante dentro de los parámetros descritos por los ensayos clínicos estudiados.

Para terminar, los estudios fueron divididos en subgrupos (representativo/ no representativo). De tal manera en el subgrupo representativo se incluyeron los estudios donde se analizaba la tromboprofilaxis en PTC o PTR; y se cumplían las pautas tromboprotectoras empleadas en nuestro entorno tanto en la duración (mínimo de 10 días en PTR y de 28 días en PTC) como en la dosis (40mg/24h). Así, en el subgrupo no representativo fueron incluidos estudios que estudiaron la tromboprofilaxis en intervenciones fuera de ficha técnica (toda intervención que no sea PTC o PTR) o en pautas distintas a las empleadas en nuestro entorno.

4.5 RECOGIDA DE DATOS

Tras la selección de los Ensayos Clínicos, se extrajeron los siguientes datos de los mismos: características de los pacientes (edad, sexo), año del estudio, puntuación Jadad, tipo de intervención quirúrgica, método diagnóstico de TVP, duración de tratamiento, resultados de eficacia (TVP, EP no fatal, mortalidad) y resultados de seguridad (hemorragia mayor o sangrado relevante).

Con el fin de mantener aleatorización de estudios originales, para los resultados de seguridad se extrajeron datos sobre la población tratada por protocolo³². La población

tratada por protocolo incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos uno dosis de un agente en estudio.

Por otro lado, para los resultados de eficacia se utilizaron datos sobre la población por intención de tratar³², que estaba compuesta por pacientes aleatorizados que recibieron un agente en estudio, se sometieron a una cirugía ortopédica y se les realizó una prueba diagnóstica para TVP en el seguimiento.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En esta sección se han seguido los principios de la guía SAMPL: Reporting Basic Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines for Biomedical Journals³³.

El propósito del análisis es dar respuesta a los objetivos del estudio: comparar la eficacia y la seguridad para el tratamiento trompoprofiláctico del rivaroxaban en comparación con el tratamiento convencional (enoxaparina) en pacientes intervenidos de cirugías ortopédicas.

La heterogeneidad de los resultados de los estudios seleccionados se calculó mediante la Prueba Q de Cochrane y el estadístico I^2 empleando el método Mantel-Haenszel. Considerándose un valor <0.05 en la Q de Cochrane y un valor $>50\%$ en I^2 de la muestra de estudios seleccionada como significativamente heterogéneo³⁴.

Dependiendo del nivel de heterogeneidad de los resultados de cada variable estudiada, se empleará un modelo de efectos fijos (en caso de ser homogéneos) o de efectos aleatorios (en caso de ser heterogéneos) para la combinación de los resultados.

Objetivo 1: Análisis comparativo de la eficacia del rivaroxaban contra la enoxaparina en el grupo de pacientes con intención de tratar. De cada estudio se calculó su Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (95%).

Objetivo 1.1: Análisis por subgrupos de la eficacia del rivaroxaban contra la enoxaparina en el grupo de pacientes con intención de tratar. De cada estudio se calculó su Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (95%).

Objetivo 1.2: Análisis comparativo de la incidencia de TVP sintomática del rivaroxaban contra la enoxaparina en el grupo de pacientes con intención de tratar. De cada estudio se calculó su Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (95%).

Objetivo 2: Análisis comparativo entre la seguridad del rivaroxaban contra la enoxaparina en el grupo de pacientes tratados por protocolo. De cada estudio se calculó su Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (95%).

Objetivo 2.1: Análisis por subgrupos de la seguridad del rivaroxaban contra la enoxaparina en el grupo de pacientes tratados por protocolo. De cada estudio se calculó su Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (95%).

A lo largo del análisis se usará un nivel de significación $\alpha=0,05$. El análisis se efectuará con el programa Review Manager version 5.3 software (Cochrane Collaboration, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre).

El gráfico en embudo (funnel plot) se representó para examinar los posibles sesgos de publicación.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Los datos presentados en este estudio fueron extraídos directamente de los artículos seleccionados, de manera que no es posible acceder a datos adicionales de la historia del paciente, lo que asegura el anonimato de los pacientes del estudio.

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno para la realización del estudio.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ESCOGIDOS

De acuerdo con la estrategia de búsqueda en las distintas Bases de Datos electrónicas 93 artículos fueron identificados: 49 en PubMed, 26 en Cochrane Libray, 11 en Embase y 7 en referencias bibliográficas de otros metánalisis. 43 artículos fueron excluidos al ser duplicidades; mientras que otros 37 artículos fueron descartados tras leer el título y resumen usando los criterios de inclusión y exclusión como guía. **Figura 1.**

En definitiva, 13 estudios fueron escogidos para lectura de artículo completo. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión 6 ensayos clínicos ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾ que comparaban el rivaroxaban con la enoxaparina como tromboprofilaxis postquirúrgica fueron seleccionados para el análisis estadístico. La **Tabla 1** muestra las características principales de los estudios seleccionados para la revisión.

El ensayo Odixa-OD-HIP³⁶ comparaba distintas dosis de rivaroxaban contra la pauta convencional de enoxaparina (40mg/24h). Para el análisis sólo se recogieron los datos del subgrupo de pacientes que recibió la dosis de 10mg de rivaroxaban diarios. Además, este mismo estudio fue el único que no diferenciaba los casos de TVP sintomática y asintomática.

Un único estudio, el ensayo clínico RECORD4⁴⁰, que comparara los 10mg de rivaroxaban diarios con una pauta de 30mg de enoxaparina cada 12 horas, fue escogido.

Un único estudio PROMONOS³⁷, que analizara la tromboprofilaxis en intervenciones distintas a la PTC o PTR, fue escogido. En este estudio se estudiaron cirugías no mayores de extremidades inferiores: artroscopias, artrodesis, osteosíntesis entre otras.

Únicamente los ensayos clínicos RECORD1, 3 y 4⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ reunían las características en la pauta de enoxaparina representativas de la práctica clínica de nuestro entorno. Tanto en la duración (mínimo de 10 días en PTR y de 28 días en PTC) como en la dosis (40mg/24h o en su defecto 30mg/12h).

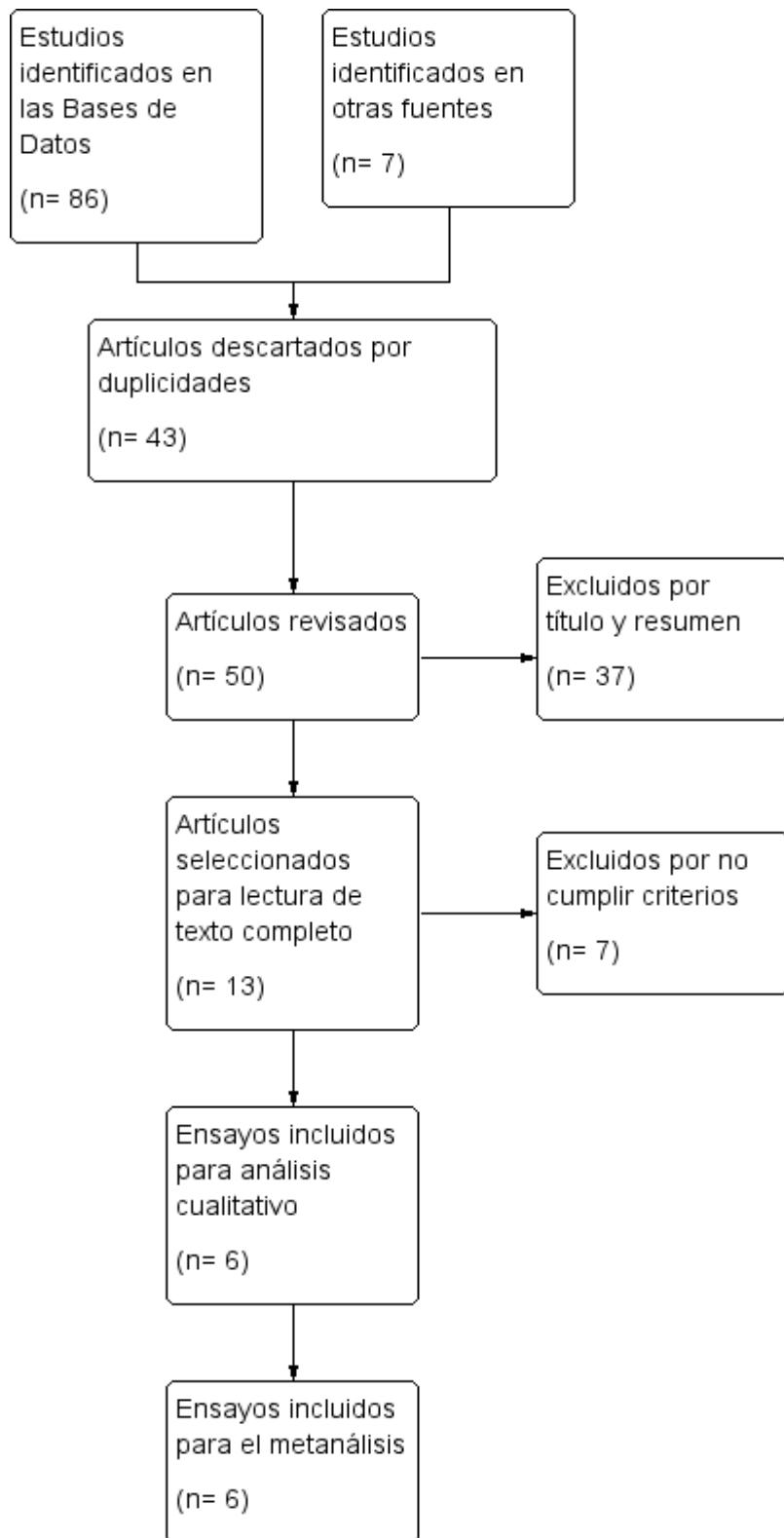


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios incluidos en este metaanálisis.

Titulo	Año	Jadad	IQ	Método diagnostico TVP	Pautas tromboprofilácticas	Población Por Protocolo	Edad media	Sexo*
Kim et al ³⁵	2016	6	PTC	Ultrasonidos	Rivaroxaban 10mg orales diarios, 7-12 días postintervención	363 pacientes	56.5 años	53.08%
					Enoxaparina 40mg enoxaparina s.c. diarios; 7-12 días postintervención	364 pacientes	56.7 años	52.01%
Odixa-OD -HIP ³⁶	2006	5	PTC	Venografía	Rivaroxaban 5,10, 20, 30 o 40mg orales diarios; 5-9 días postintervención	142 pacientes con pauta 10mg	64 años	63%
					Enoxaparina 40mg enoxaparina s.c. diarios; 5-9 días postintervención	157 pacientes	65.6 años	64%
PROMONOS ³⁷	2020	7	CNM	Ultrasonidos	Rivaroxaban 10mg orales diarios, duración proceso dependiente	1757 pacientes	41 años	34%
					Enoxaparina 40mg enoxaparina s.c. diarios; duración proceso dependiente	1739 pacientes	41 años	36%
RECORD 1 ³⁸	2008	7	PTC	Venografía	Rivaroxaban 10mg orales diarios, 30-35 días postintervención	2209 pacientes	63.1 años	55.2%
					Enoxaparina 40mg enoxaparina s.c. diarios; 30-35 días postintervención	2224 pacientes	63.3 años	55.8%
RECORD 3 ³⁹	2008	7	PTR	Venografía	Rivaroxaban 10mg orales diarios, 10-14 días postintervención	1220 pacientes	67.6 años	70.2%
					Enoxaparina 40mg enoxaparina s.c. diarios; 10-14 días postintervención	1239 pacientes	67.6 años	66.3%
RECORD 4 ⁴⁰	2009	7	PTR	Venografía	Rivaroxaban 10mg orales diarios, 10-14 días postintervención	1523 pacientes	64.4 años	64.4%
					Enoxaparina 30mg enoxaparina s.c./12h; 10-14 días postintervención	1528 pacientes	64.7 años	64.7%

Tabla 1. Características de los Ensayos Clínicos seleccionados para el estudio.

PTC: prótesis total de cadera; PTR: prótesis total de rodilla; CNM: cirugía no mayor de miembros inferiores

*La variable cualitativa sexo aparece descrita como el porcentaje femenino de cada población.

5.2. METAANÁLISIS DE RESULTADOS DE EFICACIA

Un total de 11.005 pacientes fueron asignados en la población por intención de tratar. Dentro del grupo de pacientes que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 3,74% (206/5512) sufrió un evento descrito dentro de la variable de eficacia clínica: (TVP asintomática o sintomática, embolia pulmonar no fatal o muerte por cualquier causa).

En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 7,12% (391/5493) sufrió un evento clínico. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento clínico es menor en el grupo rivaroxaban, siendo ésta asociación estadísticamente significativa (RR: 0.51; IC 95%: 0.36-0.73; p=0.0002; **Fig 2**). Debido a la notable heterogeneidad de los datos seleccionados ($I^2=72\%$; p= 0.004; **Fig 2**) se empleó un modelo de efectos aleatorios para el análisis.

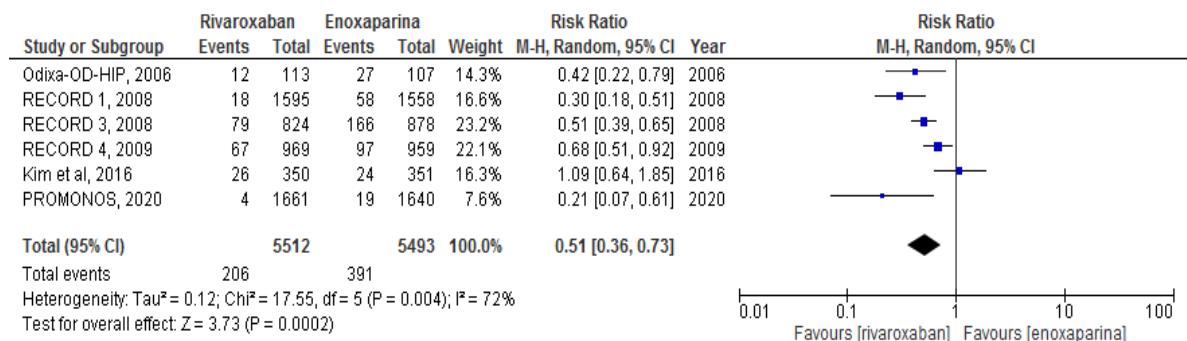


Figura 2. Resultados de eficacia clínica representados en diagrama de bosque o forest plot.

5.2.1. METAANÁLISIS DE RESULTADOS DE EFICACIA EN SUBGRUPOS

Un total de 6783 pacientes, seleccionados en la población de pacientes por intención de tratar, mantuvieron una pauta de tromboprofilaxis representativa de nuestro entorno.

Dentro del grupo de pacientes que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 4,84% (164/3388) sufrió un evento descrito dentro de la variable de eficacia clínica: (TVP asintomática o sintomática, embolia pulmonar no fatal o muerte por cualquier causa).

En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 9,46% (321/3395) sufrió un evento clínico. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento clínico es menor en el grupo rivaroxaban, siendo ésta asociación estadísticamente significativa (RR: 0.50; IC 95%: 0.34-0.72; p=0.0003; **Fig 3**). Debido a la notable heterogeneidad de los datos seleccionados ($I^2=73\%$; p=0.03; **Fig 3**) se empleó un modelo de efectos aleatorios para el análisis.

Por otro lado, 4222 pacientes de la población de pacientes por intención de tratar mantuvieron una pauta de tromboprofilaxis que no era representativa de nuestro entorno. Dentro de este subgrupo, los pacientes que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 1.98% (42/2124) sufrió un evento descrito dentro de la variable de eficacia clínica: (TVP asintomática o sintomática, embolia pulmonar no fatal o muerte por cualquier causa).

Los pacientes que recibieron enoxaparina en este subgrupo, en cambio, un 3,34% (70/2098) sufrió un evento clínico. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento clínico en este subgrupo también es menor en el grupo rivaroxaban, pero en este caso está asociación no es estadísticamente significativa (RR: 0.50; IC 95%: 0.20-1.23; p=0.13; **Fig 3**). Debido a la notable heterogeneidad de los datos seleccionados ($I^2=79\%$; p=0.008; **Fig 3**) se empleó un modelo de efectos aleatorios para el análisis.

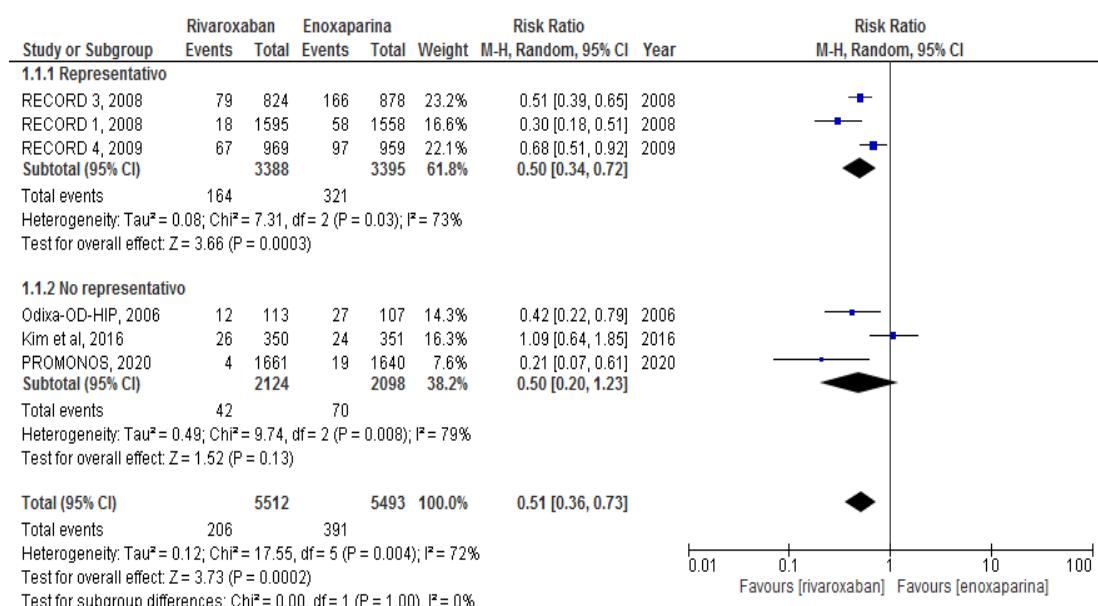


Figura 3. Resultados de eficacia clínica por subgrupos (representativo/no representativo) representados en diagrama de bosque o forest plot.

Tanto en el análisis general como en el análisis por subgrupos se observó una gran heterogeneidad de los datos de los estudios incluidos en el metaanálisis. Por tanto, se consideró conveniente disolver la variable resultado eficacia clínica en las tres variables que la componen: trombosis venosa profunda (asintomática o sintomática); embolia pulmonar y muerte. Y, de esta manera, analizar si la heterogeneidad de los datos de los distintos estudios se ve influenciada por la agrupación de distintos eventos clínicos en una única variable.

Se observó que el único evento clínico que presentaba una incidencia estadísticamente significativa menor con el rivaroxaban era la variable TVP (RR: 0.50; IC 95%: 0.34-0.73; p=0.0004; **Fig 4**). Mientras que las variables PE (RR: 0.75; IC 95%: 0.26-2.19; p=0.60; **Fig 4**) y muerte (RR: 0.67; IC 95%: 0.25-1.78; p=0.42; **Fig 4**) presentaban una incidencia menor pero no estadísticamente significativa en el grupo rivaroxaban.

En cambio, la variable TVP era la culpable de heterogeneidad de la variable eficacia clínica. Debido a que los datos de TVP presentaban una notable heterogeneidad ($I^2=74\%$; p=0.002; **Fig 4**); mientras que los datos de PE ($I^2=21\%$; p=0.28; **Fig 4**) y muerte ($I^2=0\%$; p=0.79; **Fig 4**) de los distintos estudios son homogéneos.

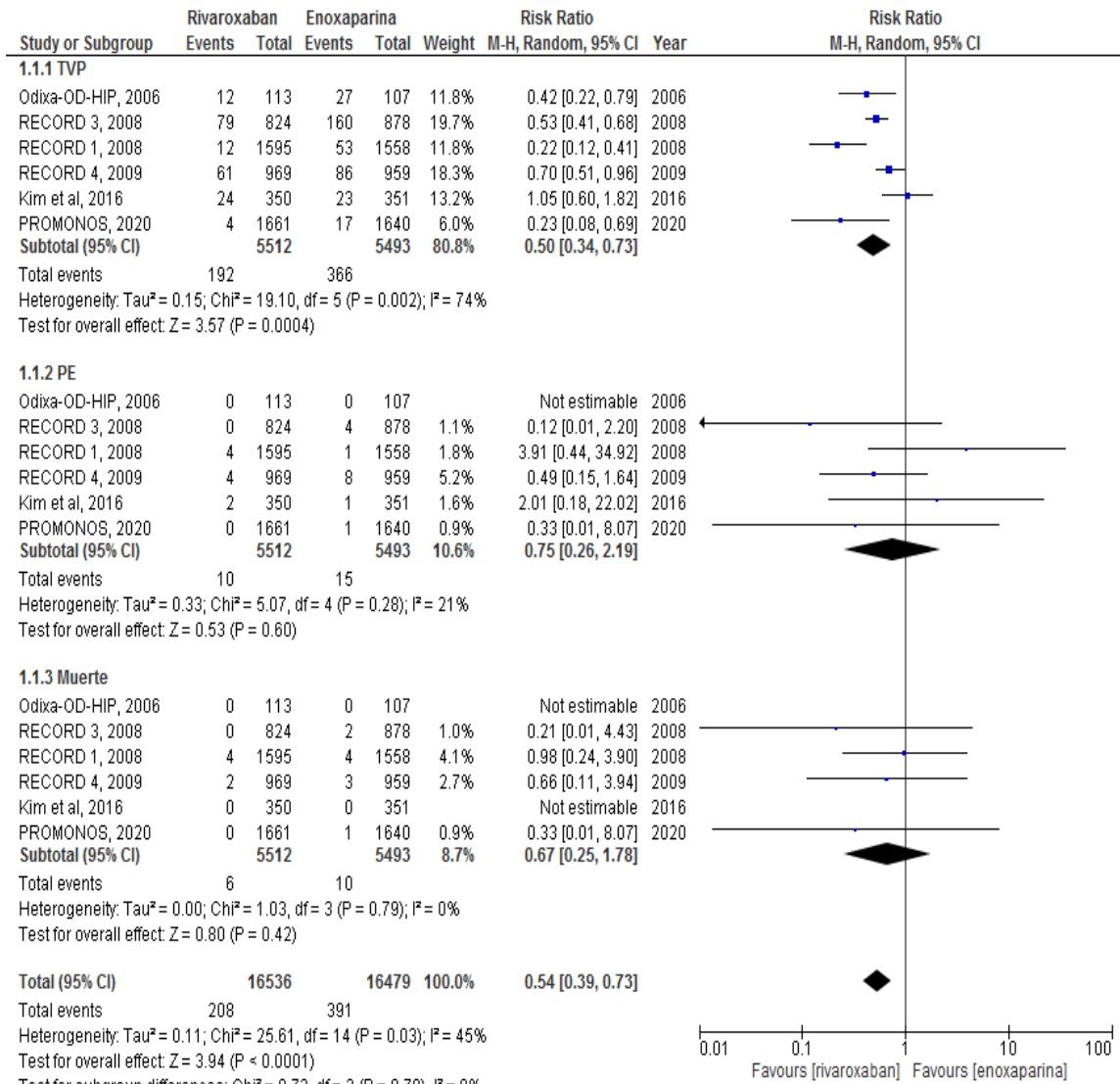


Figura 4. Resultados de análisis de las variables clínicas trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (PE) y muerte representados en diagrama de bosque o forest plot.

5.2.2. METAANÁLISIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SINTOMÁTICA

Un total de 10785 pacientes de los 5 estudios que recogieron la variable TVP sintomática fueron asignados en la población por intención de tratar.

Dentro del grupo de pacientes que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 0,57% (31/5399) sufrió un evento diagnosticado de TVP sintomática. En el grupo que recibió

la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 1,36% (73/5386) padeció una TVP sintomática.

Por tanto, la probabilidad de sufrir una TVP sintomática es menor en el grupo rivaroxaban, siendo ésta asociación estadísticamente significativa (RR: 0.43; IC 95%: 0.28-0.65; $p<0.0001$; **Fig 5**). Debido a la clara homogeneidad de los datos en la variable estudiada ($I^2= 0\%$; $p=0.49$; **Fig 5**) se empleó un modelo de efectos fijos para el análisis.



Figura 5. Resultados de análisis TVP sintomáticas representados en diagrama de bosque o forest plot.

5.3. METAANÁLISIS DE RESULTADOS DE SEGURIDAD

Un total de 14.445 pacientes fueron seleccionados en la población por protocolo. Dentro del grupo de pacientes que recibieron al menos una dosis de rivaroxaban un 2,5% (180/7214) sufrió un evento descrito dentro de la variable de seguridad clínica (hemorragia mayor o cualquier sangrado clínicamente relevante).

En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 2,09% (151/7231) sufrió un evento de seguridad clínica. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento de seguridad clínica es mayor en el grupo rivaroxaban, siendo ésta asociación estadísticamente no significativa (RR: 1.20; IC 95%: 0.97-1.49; $p= 0.09$; **Fig 6**). Debido a la homogeneidad de los datos seleccionados ($I^2= 0\%$; $p= 0.82$; **Fig 3**) se empleó un modelo de efectos fijos para el análisis de la variable seguridad clínica.

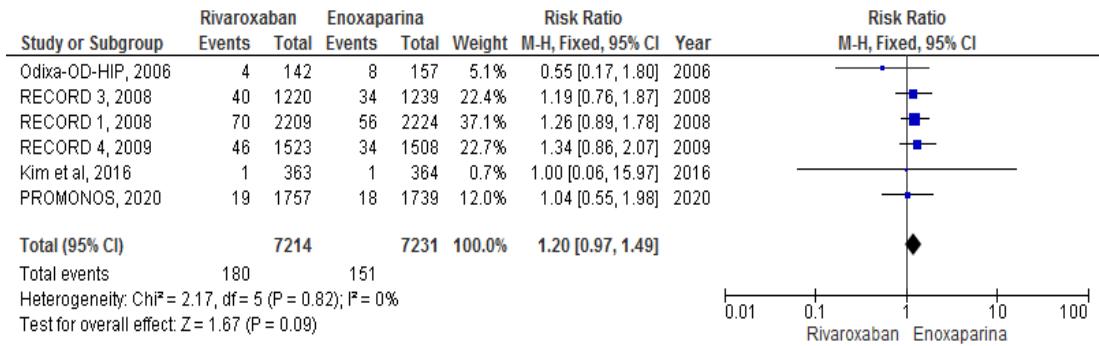


Figura 6. Resultados de seguridad clínica representados en diagrama de bosque o forest plot.

5.3.1. METAANÁLISIS DE RESULTADOS DE SEGURIDAD EN SUBGRUPOS

Un total de 9.923 pacientes, seleccionados en la población por protocolo, mantuvieron una pauta de tromboprofilaxis representativa de nuestro entorno.

Dentro del grupo de pacientes que recibieron al menos una dosis de rivaroxaban un 3,15% (156/4952) sufrió un evento descrito dentro de la variable de seguridad clínica (hemorragia mayor o cualquier sangrado clínicamente relevante).

Los pacientes que recibieron enoxaparina de manera representativa, en cambio, un 2,49% (151/7231) sufrió un evento de seguridad clínica. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento de seguridad clínica es mayor en el grupo rivaroxaban, siendo ésta asociación estadísticamente no significativa (RR: 1.26; IC 95%: 1.00-1.59; $p = 0.05$; **Fig 7**). Debido a la homogeneidad de los datos seleccionados ($I^2 = 0\%$; $p = 0.94$; **Fig 7**) se empleó un modelo de efectos fijos para el análisis de la variable seguridad clínica.

Por otro lado, 4522 pacientes de la población de pacientes tratados por protocolo mantuvieron una pauta de tromboprofilaxis que no era representativa de nuestro entorno. Dentro de este subgrupo, de los pacientes que al menos recibieron una dosis de rivaroxaban un 1.06% (24/2262) sufrió un evento descrito dentro de la variable de seguridad clínica (hemorragia mayor o cualquier sangrado clínicamente relevante).

Los pacientes que recibieron enoxaparina en este subgrupo, en cambio, un 1.20% (24/2260) sufrió un evento de seguridad clínica. Por tanto, la probabilidad de sufrir un

evento de seguridad clínica en este subgrupo es mayor con la enoxaparina, siendo ésta asociación también estadísticamente no significativa (RR: 0.90; IC 95%: 0.52-1.56; $p=0.72$; **Fig 7**). Debido a la homogeneidad de los datos seleccionados ($I^2=0\%$; $p=0.65$; **Fig 7**) se empleó un modelo de efectos fijos para el análisis.

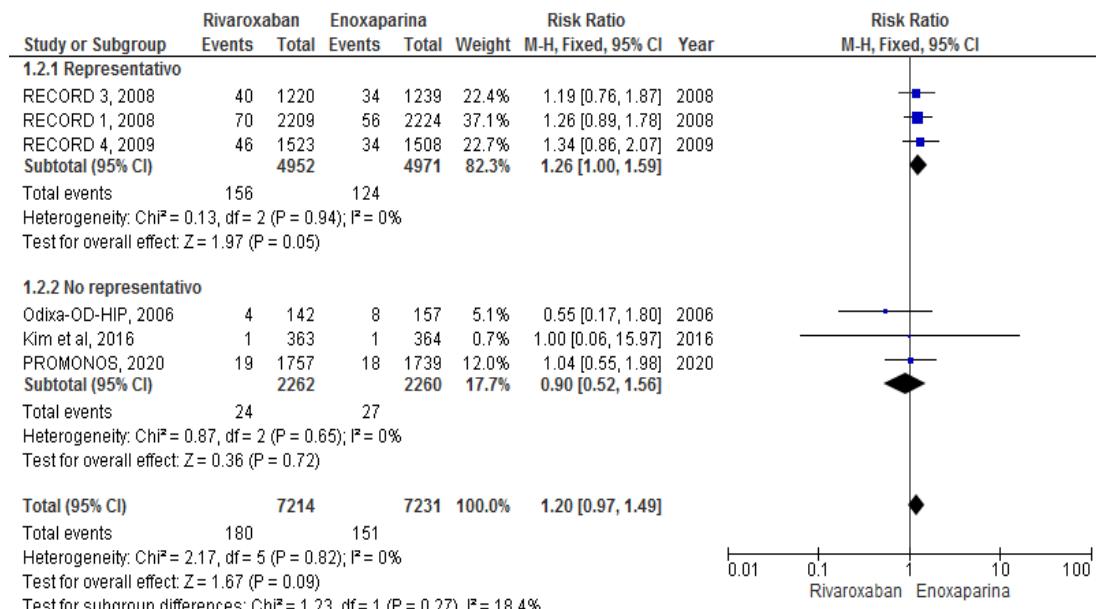


Figura 7. Resultados de seguridad clínica representados en diagrama de bosque o forest plot.

5.4. VALORACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN

Los resultados de los gráficos de embudo, tanto para el metaanálisis de eficacia clínica como de seguridad clínica, presentan una forma de embudo invertido o triangular de manera simétrica; rechazando de esta manera el sesgo de publicación como una amenaza seria contra la validez de los resultados del metaanálisis.

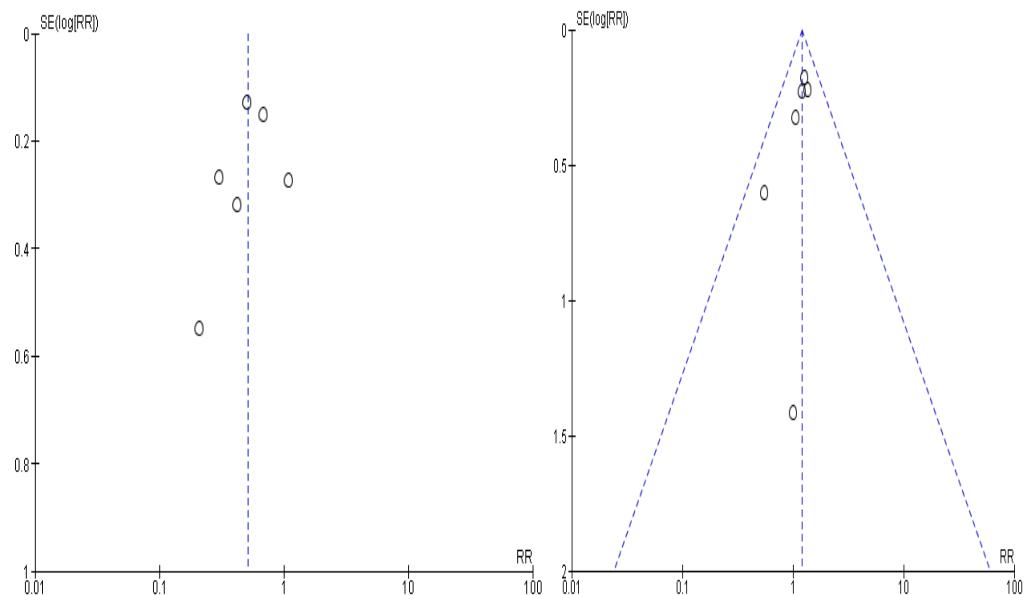


Figura 7. Gráfico en embudo o funnel plot de los datos del metaanálisis de eficacia clínica (izquierda) y seguridad clínica (derecha).

6. DISCUSIÓN

La combinación de pacientes incluidos en los 6 ensayos clínicos seleccionados para el estudio agrupó un total de 11.005 pacientes en la población tratada por intención de tratar (donde se valoró la variable de eficacia clínica) y 14.445 pacientes en la población por protocolo (donde se valoró la variable de seguridad clínica). Estos datos están en concordancia con otros metaanálisis de similares características^{31,41,42}.

En todos los estudios la población analizada presenta una preponderancia femenina entre el 52,01% al 70,2%, excepto en el estudio PROMONOS³⁷ donde la preponderancia es claramente masculina (entorno al 65%). Esto parece debido a que en este último estudio la intervención estudiada se trata de cirugía no mayor de miembros inferiores como artroscopias o cirugías del pie. Intervenciones usualmente empleadas para patologías más prevalentes en pacientes varones como las lesiones deportivas.

En la misma línea en todos los ensayos la edad media es mayor de 55 años excepto en el estudio PROMONOS³⁷, donde la edad media es de 41 años. Esta variable depende como la anterior del tipo de intervención quirúrgica estudiada en el ensayo.

En los estudios que se realizaron antes del año 2010 el método diagnóstico de la TVP fue mediante una venografía de control mientras que los estudios posteriores emplean la ultrasonografía como se suele emplear en la actualmente.

La probabilidad de sufrir un evento relacionado con la ETEV se reduce a la mitad cuando se emplea como tratamiento tromboprofiláctico una dosis de 10mg de rivaroxaban respecto a los 40mg (o en su defecto los 30mg cada 12 horas) subcutáneos de la enoxaparina convencional en pacientes intervenidos en cirugías ortopédicas.

Esta afirmación va en consonancia con los resultados de metaanálisis anteriores^{31,41,42}, a pesar de incluir un estudio que analizaba intervenciones distintas a PTC o PTR como era el PROMONOS³⁷. En este último estudio, además, los pacientes aleatorizados en el tratamiento con enoxaparina habían sufrido 5 veces más eventos clínicos frente a los que habían sido tratados con el rivaroxaban. A pesar de que en este estudio publicado en 2020 se estudiaban intervenciones fuera de ficha técnica para el

rivaroxaban, los resultados presentados son muy prometedores; por tanto, no sería de extrañar que el empleo de este nuevo ACO se extendiera como tromboprofilaxis para intervenciones distintas a PTC y PTR.

Además, no se ha observado dicha superioridad del rivaroxaban cuando los pacientes no reciben una tromboprofilaxis representativa de nuestro entorno. Ya sea por ser intervenciones fuera de ficha técnica como por ser pautas cortas de tromboprofilaxis no incluidas en guías clínicas. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes los resultados están influenciados por dos estudios de escaso tamaño muestral^{35,36} en comparación con el estudio PROMONOS³⁷ que presenta un claro beneficio terapéutico estadísticamente significativo.

Se observó como la heterogeneidad de los datos de la variable eficacia clínica dependían de los diagnósticos de TVP asintomática. Cuando se analizó únicamente la variable TVP sintomática se observó que los resultados con el rivaroxaban eran incluso mejores que los logrados en la variable eficacia clínica. Este resultado unido a que no había diferencias significativas en las variables embolia pulmonar no fatal y muerte se convierten en un argumento más a la corriente³¹ que indica que la eficacia en la tromboprofilaxis se debería medir con la variable TVP sintomática.

En este estudio no se ha observado un mayor riesgo hemorrágico cuando el paciente recibe el rivaroxaban como profilaxis en comparación con la enoxaparina. A pesar que anteriores estudios^{31,41,42} muestran un mayor riesgo hemorrágico cuando el paciente recibe en el rivaroxaban como profilaxis, en este estudio la variable seguridad no está significativamente aumentada en el grupo rivaroxaban en el análisis global ni en el análisis por subgrupos. Este resultado podría ser debido a que en anteriores metaanálisis^{31,41,42} incluyeron ensayos con diferentes dosis de rivaroxaban; pero en la actualidad las guías recomiendan por la eficacia demostrada la dosis de 10mg diarios de rivaroxaban.

A pesar de que los estudios incluidos en el análisis son ensayos clínicos que distan claramente de la práctica clínica diaria como; por ejemplo, el screening con pruebas de imagen (venografía y ultrasonidos) para descartar TVP realizado de manera rutinaria en los ensayos. Un estudio alemán retrospectivo⁴³ analizó la efectividad del

rivaroxaban en la práctica clínica habitual analizando datos del registro ORTHO-TEP. La prevalencia de eventos tromboembólicos fue la mitad en los pacientes que tuvieron una profilaxis basada en rivaroxaban después de ser intervenidos de PTC o PTR. Además, se observó que estos pacientes tuvieron un menor número de hemorragias mayores junto a una menor prevalencia de complicaciones postquirúrgicas.

En la búsqueda bibliográfica no se encontró ningún ensayo clínico que estudiará la eficacia y seguridad del rivaroxaban tras la cirugía de una patología tan prevalente como la fractura de cadera. Aun así, un estudio de tipo cohorte sobre la práctica clínica habitual⁴⁴ muestra que con el rivaroxaban la tasa de ETEV se reduce a la mitad con una menor prevalencia de hemorrágicas clínicamente relevantes y complicaciones postquirúrgicas en pacientes intervenidos de fracturas de cadera o de otro tipo de fractura extremidad inferior.

Aunque en este momento la guía NICE²⁴ únicamente incluya al rivaroxaban como alternativa terapéutica a la enoxaparina y éste sea el más costo-efectivo; varios metaanálisis^{31,41} han comprobado también una mayor eficacia clínica con otros anticoagulantes orales como el apixaban, el dabigatran o el edoxaban respecto a la enoxaparina. Por todo ello, en los próximos años en las guías clínicas se pueden añadir nuevos anticoagulantes orales como alternativas a la enoxaparina.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico de variables que agrupaban distintos eventos clínicos para valorar tanto la eficacia como la seguridad clínica. Muestra de la limitación de agrupar la variable eficacia es la heterogeneidad encontrada en el análisis de los resultados de eficacia clínica. Sin embargo, estos resultados sí que mostraron homogeneidad cuando se valoraron los distintos eventos individualmente y se valoró la TVP sintomática únicamente; dando más consistencia al estudio ya que existe una corriente³¹ que afirma que sólo deberían valorarse las TVP sintomáticas como resultados de eficacia clínica.

Además, dentro de estas variables no se incluyeron eventos clínicos secundarios que algunos ensayos clínicos recogían como puede ser el exudado de la herida quirúrgica que podrían revelar mejor el riesgo real de cada fármaco. Por otro lado, dichos eventos no se consideraron de relevancia clínica en el momento de valorar la seguridad de un fármaco en la mayoría de los ensayos clínicos escogidos.

Por otro lado, en la metodología habitual de un metaanálisis son dos autores los responsables de la selección tanto de los estudios como de los datos a incluir en el análisis. En este estudio, en cambio, al tratarse de un trabajo a realizar por un único alumno esta labor fue realizada únicamente por el autor tutorizado por el director del estudio.

A pesar de emplear criterios estrictos para lograr un análisis de mayor calidad dentro del análisis se incluyen estudios donde la pauta tromboprofiláctica se encuentra fuera de las guías clínicas por su brevedad. Esto motivó la idoneidad del segundo objetivo donde se analizaba de manera separada los estudios representativos de la práctica clínica de nuestro entorno.

El número de ensayos clínicos incluidos (6) es relativamente bajo. Pero la escasez de estudios encontrados se debe a la exigencia de los criterios de selección y a la demanda de ensayos clínicos de alta calidad valorados por el sistema Jadad. Además, tanto la alta calidad metodológica de los estudios escogidos como el gran número de participantes de la mayoría de los estudios proporcionan robustez a los resultados

obtenidos en este estudio. Aunque es cierto que futuros estudios pueden reforzar y dar mayor consistencia a los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Para analizar el sesgo de publicación que se pudo cometer en la selección de estudios se empleó el gráfico en embudo (funnel plot) tanto en la variable de eficacia clínica como en la de seguridad clínica. Existe controversia en la literatura sobre el uso de este gráfico en todo tipo de metaanálisis, ya que muchos autores recomiendan utilizar este gráfico cuando el número de estudios seleccionados es mayor de 10. En este estudio el gráfico adoptó una forma simétrica de embudo invertido descartando así un posible sesgo de selección; no considerando oportuno el empleo de las pruebas de Begg o Egger que valoran con mayor objetividad el sesgo de publicación.

8. CONCLUSIONES

A pesar de que la enoxaparina es el tratamiento tromboprofiláctico pautado tras intervenciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología de manera convencional; el rivaroxaban a dosis de 10mg diarios es más eficaz para prevenir eventos tromboembólicos después de una intervención ortopédica. Además, este beneficio anticoagulante no se ve comprometido por un mayor riesgo hemorrágico.

Cuando se analiza la eficacia antitrombótica en pautas extendidas acordes a nuestro ámbito hospitalario y en intervenciones dentro de ficha técnica (PTR o PTC) para rivaroxaban se observa una eficacia clínica semejante; sin por ello apreciar un mayor riesgo hemorrágico. Por tanto, los resultados obtenidos en el metaanálisis tienen validez dentro de nuestra práctica clínica rutinaria.

Por otro lado, se apreció como la eficacia era incluso mayor cuando únicamente se analizaban los eventos descritos por trombosis venosa profunda sintomática; logrando además una mayor homogeneidad en los resultados de los estudios. Por tanto, la TVP sintomática debería analizarse como variable individual en posteriores estudios.

La patología que abarca la Cirugía Ortopédica y Traumatológica aumenta unida a un mayor envejecimiento poblacional, siendo la PTR y PTC dos de las intervenciones más prevalentes en el ámbito sanitario. Estas intervenciones poseen un alto riesgo tromboembólico siendo la tromboprofilaxis una prioridad para el cirujano tanto durante la estancia hospitalaria como durante el alta hospitalaria.

Con la introducción del rivaroxaban en la práctica clínica habitual, se podrían evitar más eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo hemorrágico con un fármaco más económico para el Sistema Nacional de Salud. Además, su administración oral sin necesidad de monitorización facilitaría la adherencia al tratamiento ambulatorio en un momento donde la reducción de las estancias hospitalarias se está convirtiendo en una prioridad.

En conclusión, el rivaroxaban debería ser considerado como una alternativa terapéutica más eficaz, económica y con mayor expectativa de cumplimiento terapéutico.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008; 451:914-8.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756-64.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338-400.
4. Wakefield TW, Robert BM, Joann ML, Joseph AC, David LG, Marc AP. Call to action to prevent venous thromboembolism. *J. Vasc. Surg* 2009. 49:1620-1623
5. Backman K, Carlsson P, Kentson M, Hansen S, Engquist L, Hallert C. Deep venous thrombosis: a new task for primary health care. A randomised economic study of outpatient and inpatient treatment. *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 44-49.
6. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Samuel ZG, Kakkar AK, Deslandes B et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-394.
7. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine, 20th edition. Mc Graw Hill. 2018.
8. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley CA, Dahl OE, Schulman S et al. American College of Chest Physicians: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 278-325.
9. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:1386-1397.

10. Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, Imberti D, Brosa M. Cost-effectiveness impact of rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery in France, Italy and Spain. *Thromb Haemost* 2013; 110: 987-994
11. Chapelle C, Rosencher N, Zufferey PJ, Mismetti P, Cucherat M, Laporte S. Prevention of venous thromboembolic events with low-molecular-weight heparin in the non-major orthopaedic setting: metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2014; 30: 987-96.
12. Anderson FA, Hirsh J, White K, Fitzgerald RH; Hip and Knee Registry Investigators. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001: findings from the Hip and Knee Registry. *Chest* 2003; 124: 349-356.
13. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty, *J. Am. Acad. Orthop. Surg* 2009; 17: 183-196.
14. Guijarro R, Montes J, San Roman C, Arcelus JI, Barillari G, Granero X et al. Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. Findings from the Spanish National Discharge Database. *Thromb Haemost* 2011; 105: 610-615.
15. Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Rev Bras Ortop* 2015; 47:685-693.
16. An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2016;31: 2608-2616
17. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 234-256.
18. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 72:581-92.

19. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics* 2009; 48:1-22.
20. Pradaxa®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Pradaxa®.
21. Xarelto®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Xarelto®.
22. Eliquis®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Eliquis®.
23. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 720–727.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. March 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>).

25. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010; 104: 760-770.
26. Granero X, Murcia A, Troncoso JR, Gomez C, Llorac A, Espinos B. Economic Impact of Rivaroxaban use for Thromboembolic Events Prevention After HIP or Knee Replacement in Spain. *Value Health* 2016; 19: 643
27. Peidro L, Otero R, Lozano L. Adherencia y satisfacción en la profilaxis antitrombótica ambulatoria oral frente a la parenteral: estudio SALTO. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013; 57:53-60.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6:e1000097.
29. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
30. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol. Assess* 1999; 3:1-98.
31. Feng W, Wu K, Liu Z, Kong G, Deng Z, Chen S et al. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis. *Thromb Res.* 2015; 136:1133-1144.
32. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319:670-674.
33. Lang TA, Altman DG. Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or The SAMPL Guidelines” in: Smart P, Maisonneuve H,

- Polderman A (eds). *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors, 2013.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327:557-560.
 35. Kim SM, Moon YW, Lim SJ, Kim DW, Park YS. Effect of oral factor Xa inhibitor and low-molecular-weight heparin on surgical complications following total hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2016; 115:600-607.
 36. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; 114:2374-2381.
 37. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P et al. PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020; 382:1916-1925.
 38. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775.
 39. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-2786.
 40. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1673-1680.
 41. Venker BT, Ganti BR, Lin H, Lee ED, Nunley RM, Gage BF. Safety and Efficacy of New Anticoagulants for the Prevention of Venous Thromboembolism After Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017; 32:645-652.

42. Liu J, Zhao J, Yan Y, Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98:e14539.
43. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, Tittl L, Knoth H, Radke OC et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery. Findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost* 2013; 109:154–163
44. Lassen MR, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Holberg G, Turpie AG. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after fracture-related orthopedic surgery in routine clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 138-146.