

TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Rivaroxaban frente a enoxaparina como trombopprofilaxis en cirugía ortopédica y traumatología: un metaanálisis

O. Abad Vélaz* e I. Carbonel Bueno

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 16 de febrero de 2023; aceptado el 15 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 21 de septiembre de 2023



PALABRAS CLAVE

Rivaroxaban;
Enoxaparina;
Tromboembolismo
venoso;
Cirugía ortopédica;
Metaanálisis

Resumen

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa está altamente asociada a las intervenciones ortopédicas, siendo la trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis tras distintas intervenciones ortopédicas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada de ensayos clínicos. 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: Seis ensayos clínicos aleatorizados 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; $p=0,0002$). 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 respecto a la enoxaparina empleada de manera rutinaria en nuestro entorno.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oierlizarra@gmail.com (O. Abad Vélaz).

KEYWORDS

Rivaroxaban;
Enoxaparin;
Venous
thromboembolism;
Orthopedic surgery;
Meta-analysis

Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in orthopedic surgery: A meta-analysis**Abstract**

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

Objectives: To analyze the efficacy and safety of rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in different orthopedic surgeries.

Material and Methods: Systematic electronic search of 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; 95% CI: 0.36-0.73; $P=.0002$). This result was even better and more homogeneous in the analysis of symptomatic deep venous thrombosis outcome (RR: 0.43; 95% CI: 0.28-0.65; $P<.0001$; $I^2=0\%$; $P=.49$). The risk of bleeding was not significantly higher with rivaroxaban (RR: 1.20; 95% CI: 0.97-1.49; $P=.09$).

Conclusions: Rivaroxaban should be considerate such as a more effective alternative for thromboprophylaxis in orthopedic surgery.

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

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que abarca desde la trombosis venosa profunda (TVP) hasta la embolia pulmonar (EP), representa la tercera causa de muerte cardiovascular solo por detrás del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular^{1,2}. Sin ningún tipo de profilaxis se ha observado una incidencia de TVP del 60% a los 90 días de la cirugía, mientras que la incidencia de EP fatal es del 1,5%¹.

La ETEV, en definitiva, es una enfermedad 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 produce³. Los sistemas de salud europeos sufren por cada paciente con ETEV costes adicionales de hospitalización de 1.899€ a los 3 meses y 3.220€ al año del episodio⁴.

Si bien la ETEV puede desarrollarse después de cualquier cirugía mayor, la incidencia de ETEV entre los pacientes ortopédicos es significativamente mayor, particularmente en los sometidos a artroplastia de cadera y rodilla⁵.

Debido a que tanto los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) han sido la primera elección de tratamiento tromboprolifáctico convencional. Los AVK presentan problemas en su manejo debido a la necesidad de monitorización sanguínea y las interacciones con alimentos y otros fármacos⁶. En cambio, la HBPM necesita administración subcutánea, presentado resultados variables de adherencia terapéutica en el periodo de alta hospitalaria⁷.

Como respuesta a la problemática del tratamiento tromboprolifáctico tradicional en los últimos años se están

desarrollando de forma intensiva nuevos anticoagulantes orales (ACO) 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 oral⁸.

Actualmente en España están comercializados 3 ACO con indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla: dabigatran etexilato, rivaroxaban y apixaban. El primero actúa sobre el FII (trombina) de la cascada enzimática de la coagulación mientras que los otros 2 actúan sobre el FXa.

La National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁹ recomienda la HBPM (40 mg/día) y el rivaroxaban (10 mg/día) como tratamientos tromboprolifácticos 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.

Se ha observado como el rivaroxaban asocia 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 PTR¹⁰. Además, se ha observado una tasa de abandono menor y una mayor satisfacción en los pacientes con tromboprolifaxis mediante anticoagulación respecto a la enoxaparina convencional¹¹.

El principal objetivo de este estudio es comparar la eficacia y la seguridad en la tromboprolifaxis del rivaroxaban contra la enoxaparina tras distintas intervenciones dentro de la cirugía ortopédica y traumatología. También se quiso medir la relevancia de la TVP sintomática como variable de eficacia clínica.

Material y métodos

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 10 mg/diario con la terapia convencional trombotrófica en Europa (enoxaparina 40 mg/diario) o en su defecto la pauta convencional americana (enoxaparina 30 mg/12 h) en distintas intervenciones ortopédicas.

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 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹². Las bibliografías de los artículos obtenidos y las referencias de los metaanálisis se verificaron para garantizar qué estudios de interés para el análisis pasarán inadvertidos.

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.

Se realizó una revisión de toda la bibliografía identificada de manera independiente por los dos investigadores del estudio, los desacuerdos entre los revisores en la selección de la literatura se resolvieron mediante consenso.

La puntuación modificada del sistema Jadad^{13,14} fue adoptada para evaluar la calidad de los ensayos clínicos. Donde se puede otorgar una puntuación máxima de 7 otorgándose 1 punto por el 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.

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.

- Los pacientes recibieron de manera aleatoria rivaroxaban (10 mg/día) o enoxaparina (40 mg/día o en su defecto 30 mg/12 h).
- 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, EP no fatal y muerte por cualquier causa.
- Se debían analizar al menos las siguientes variables de seguridad: hemorragia mayor (según los criterios de Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) y sangrado clínicamente relevante (definido por los investigadores de los estudios).

Variables del estudio

En primer lugar, para valorar la eficacia clínica se extrajeron los datos de distintos eventos clínicos sucedidos durante el periodo de tratamiento trombotrófico de los distintos estudios. Los eventos estudiados fueron: TVP asintomática o sintomática (diagnosticada por prueba de imagen), EP no fatal o muerte por cualquier causa. De esta manera se formó una variable dicotómica y dependiente de la variable principal (tipo de trombotrófilaxis) 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 sintomática¹⁵.

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.

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, 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 protocolo¹⁶. La población tratada por protocolo incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de un agente en estudio.

Por otro lado, para los resultados de eficacia se utilizaron datos sobre la población por intención de tratar¹⁶, 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.

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 Journals¹⁷.

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 heterogéneo¹⁸.

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.

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.

Resultados

Resultados de búsqueda

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 metanálisis. Cuarenta y tres 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 (fig. 1).

En definitiva, 13 estudios fueron escogidos para lectura de artículo completo. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión 6 ensayos clínicos¹⁹⁻²⁴ que comparaban el rivaroxaban con la enoxaparina como tromboprofilaxis postquirúrgica fueron seleccionados para el análisis estadístico (tabla 1).

El ensayo Odixa-OD-HIP²⁰ comparaba distintas dosis de rivaroxaban contra la pauta convencional de enoxaparina (40 mg/24 h). Para el análisis solo se recogieron los datos del subgrupo de pacientes que recibió la dosis de 10 mg de rivaroxaban diarios.

Un único estudio RECORD4²³, que comparaba los 10 mg de rivaroxaban diarios con una pauta de 30 mg de enoxaparina cada 12 h, fue escogido (tabla 2).

Un único estudio PROMONOS²⁴, que analizara la tromboprofilaxis en intervenciones distintas a la PTC o PTR, fue escogido. En este estudio se estudiaron cirugías no mayores en extremidades inferiores: artroscopias, artrodesis, osteosíntesis entre otras.

Metaanálisis de resultados de eficacia clínica

Un total de 11.005 pacientes fueron asignados en la población por intención de tratar. Dentro del grupo de pacientes

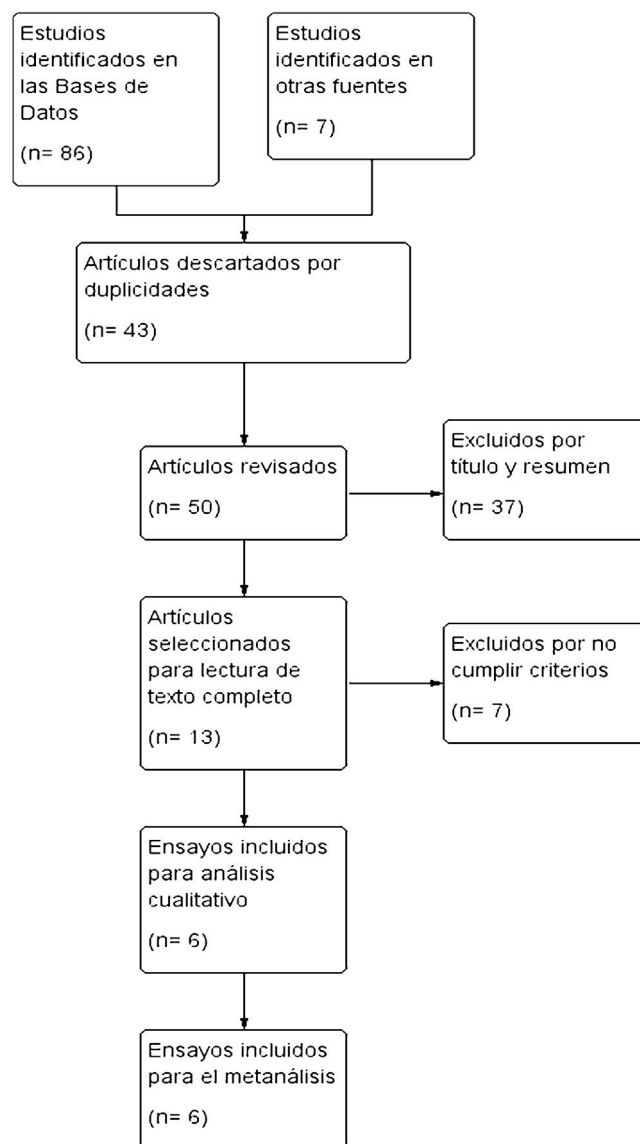


Figura 1 Diagrama de flujo de la selección de los estudios incluidos en este metaanálisis.

que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 3,74% (206/5.512) sufrió un evento descrito dentro de la variable de eficacia clínica: TVP asintomática o sintomática, EP no fatal o muerte por cualquier causa.

En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 7,12% (391/5.493) sufrió un evento clínico. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento clínico es menor en el grupo rivaroxaban, siendo esta 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.

La heterogeneidad apreciada en el metaanálisis podría estar afectada por una serie de factores confusionales como lo son la inclusión de distintas intervenciones quirúrgicas y el empleo de distintas pautas tromboprolifáticas.

Por ello, los estudios fueron divididos en dos subgrupos. Por un lado, el subgrupo representativo de nuestro entorno donde se incluyeron los estudios donde se analizaba la

Tabla 1 Características de los ensayos clínicos seleccionados para el estudio

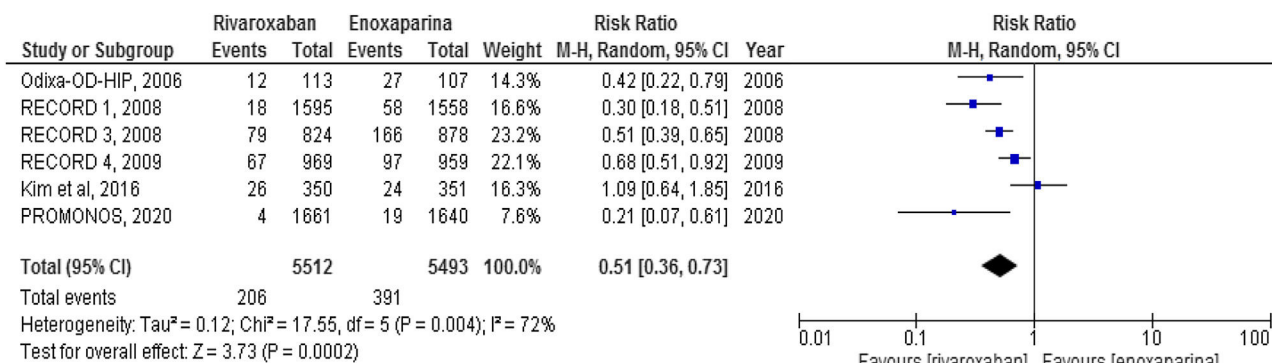
Título	Año	Jadad	IQ	Método diagnóstico TVP	Pautas trombotoprolácticas	Población por protocolo	Edad media	Sexo ^a
Kim et al. ¹⁹	2016	6	PTC	Ultrasonidos	Rivaroxaban 10 mg orales diarios, 7-12 días postintervención	363 pacientes	56,5 años	53,08%
					Enoxaparina 40 mg enoxaparina s.c. diarios; 7-12 días postintervención	364 pacientes	56,7 años	52,01%
Odixa-OD-HIP ²⁰	2006	5	PTC	Venografía	Rivaroxaban 5, 10, 20, 30 o 40 mg orales diarios; 5-9 días postintervención	142 pacientes con pauta 10 mg	64 años	63%
					Enoxaparina 40 mg enoxaparina s.c. diarios; 5-9 días postintervención	157 pacientes	65,6 años	64%
PROMONOS ²⁴	2020	7	CNM	Ultrasonidos	Rivaroxaban 10 mg orales diarios, duración proceso dependiente	1.757 pacientes	41 años	34%
					Enoxaparina 40 mg enoxaparina s.c. diarios; duración proceso dependiente	1.739 pacientes	41 años	36%
RECORD 1 ²¹	2008	7	PTC	Venografía	Rivaroxaban 10 mg orales diarios, 30-35 días postintervención	2.209 pacientes	63,1 años	55,2%
					Enoxaparina 40 mg enoxaparina s.c. diarios; 30-35 días postintervención	2.224 pacientes	63,3 años	55,8%
RECORD 3 ²²	2008	7	PTR	Venografía	Rivaroxaban 10 mg orales diarios, 10-14 días postintervención	1.220 pacientes	67,6 años	70,2%
					Enoxaparina 40 mg enoxaparina s.c. diarios; 10-14 días postintervención	1.239 pacientes	67,6 años	66,3%
RECORD 4 ²³	2009	7	PTR	Venografía	Rivaroxaban 10 mg orales diarios, 10-14 días postintervención	1.523 pacientes	64,4 años	64,4%
					Enoxaparina 30 mg enoxaparina s.c./12 h; 10-14 días postintervención	1.528 pacientes	64,7 años	64,7%

CNM: cirugía no mayor de miembros inferiores; IQ: intervención quirúrgica; PTC: prótesis total de cadera; PTR: prótesis total de rodilla; TVP: trombosis venosa profunda.

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

Tabla 2 Puntuación modificada de Jadad de los ensayos clínicos seleccionados

	Aleatorización	Idoneidad aleatorización	Descripción aleatorización	Enmascaramiento doble ciego	Descripción enmascaramiento	Idoneidad enmascaramiento	Total
Odixa-OD-HIP	1	0	0	1	1	1	5
RECORD 1	1	1	1	1	1	1	7
RECORD 3	1	1	1	1	1	1	7
RECORD 4	1	1	1	1	1	1	7
Kim et al.	1	1	0	1	1	1	6
PRONOMOS	1	1	1	1	1	1	7

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

tromboprofilaxis en PTC o PTR (ambas dentro de ficha técnica en España); y se cumplían las pautas tromboprofilácticas de la guía NICE⁹ tanto en la duración (mínimo de 10 días en PTR y de 28 días en PTC) como en la dosis (40 mg/24 h).

Por otro lado, en el subgrupo no representativo fueron incluidos los estudios que estudiaran 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.

Así un total de 6.783 pacientes, seleccionados en la población de pacientes por intención de tratar, mantuvieron una pauta de tromboprofilaxis representativa de nuestro entorno para cirugías dentro de ficha técnica (PTC o PTR).

Dentro del grupo de pacientes que recibieron una dosis diaria de rivaroxaban un 4,84% (164/3.388) sufrió un evento descrito dentro de la variable de eficacia clínica: TVP asintomática o sintomática, EP no fatal o muerte por cualquier causa.

En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 9,46% (321/3.395) sufrió un evento clínico. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento clínico es menor en el grupo rivaroxaban, siendo esta 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.

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: TVP (asintomática o sintomática); EP 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 apreció 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 EP (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 EP ($I^2 = 21\%$; $p = 0,28$; *fig. 4*) y muerte ($I^2 = 0\%$; $p = 0,79$; *fig. 4*) de los distintos estudios son homogéneos.

Metaanálisis de trombosis venosa profunda sintomática

Un total de 10.785 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% (31/5.399) sufrió un evento diagnosticado de TVP sintomática. En el grupo que recibió la enoxaparina como tromboprofilaxis, en cambio, un 1,36% (73/5.386) padeció una TVP sintomática.

Por tanto, la probabilidad de sufrir una TVP sintomática es menor en el grupo rivaroxaban, siendo esta asociación

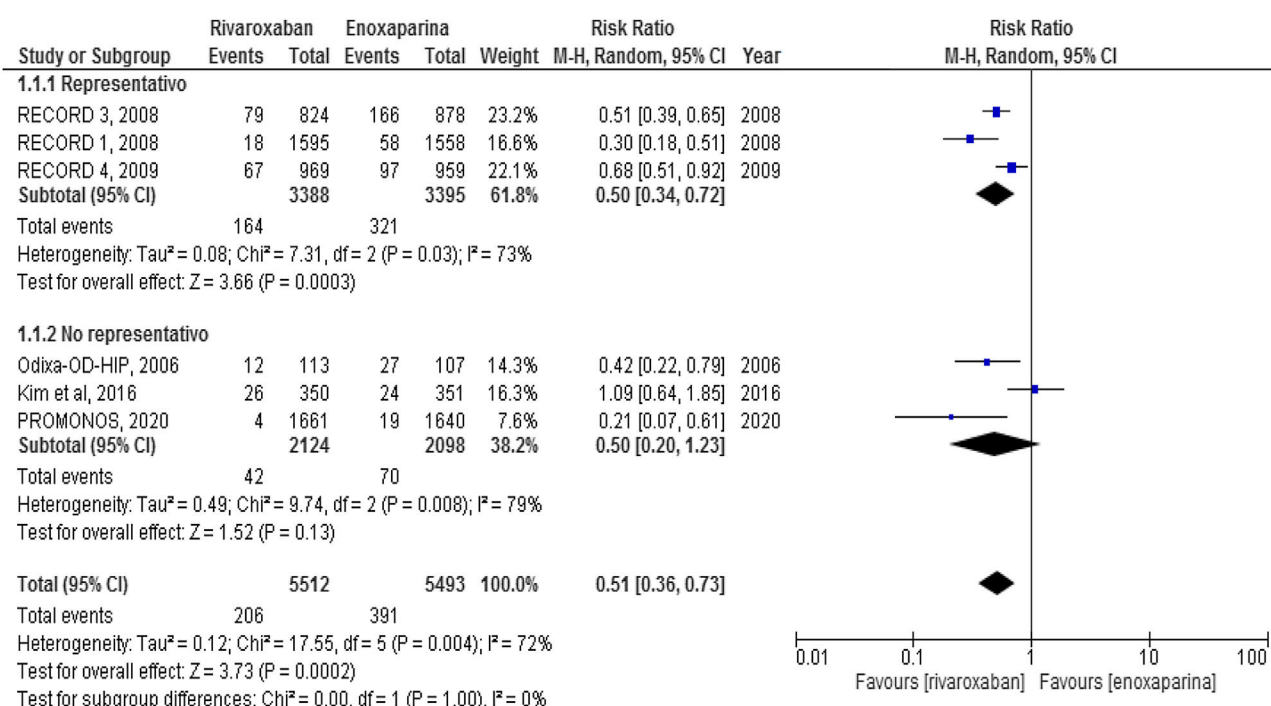


Figura 3 Resultados de eficacia clínica por subgrupos (representativo/no representativo) representados en diagrama de bosque o forest plot.

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.

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% (180/7.214) 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 trombo profilaxis, en cambio, un 2,09% (151/7.231) sufrió un evento de seguridad clínica. Por tanto, la probabilidad de sufrir un evento de seguridad clínica es mayor en el grupo rivaroxaban, siendo esta 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. 6) se empleó un modelo de efectos fijos para el análisis de la variable seguridad clínica.

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 (fig. 7); rechazando de esta manera el sesgo de publicación como una amenaza seria contra la validez de los resultados del metaanálisis.

Discusión

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

Esta afirmación va en consonancia con los resultados de metaanálisis anteriores^{15,25,26}, a pesar de incluir un estudio que analizaba intervenciones distintas a PTC o PTR como era el estudio PROMONOS²⁴. 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 trombotoprolaxis para intervenciones distintas a PTC y PTR.

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 EP no fatal y muerte se convierten en un argumento más a la corriente¹⁵ que indica que la eficacia en la trombotoprolaxis se debería medir con la variable TVP sintomática.

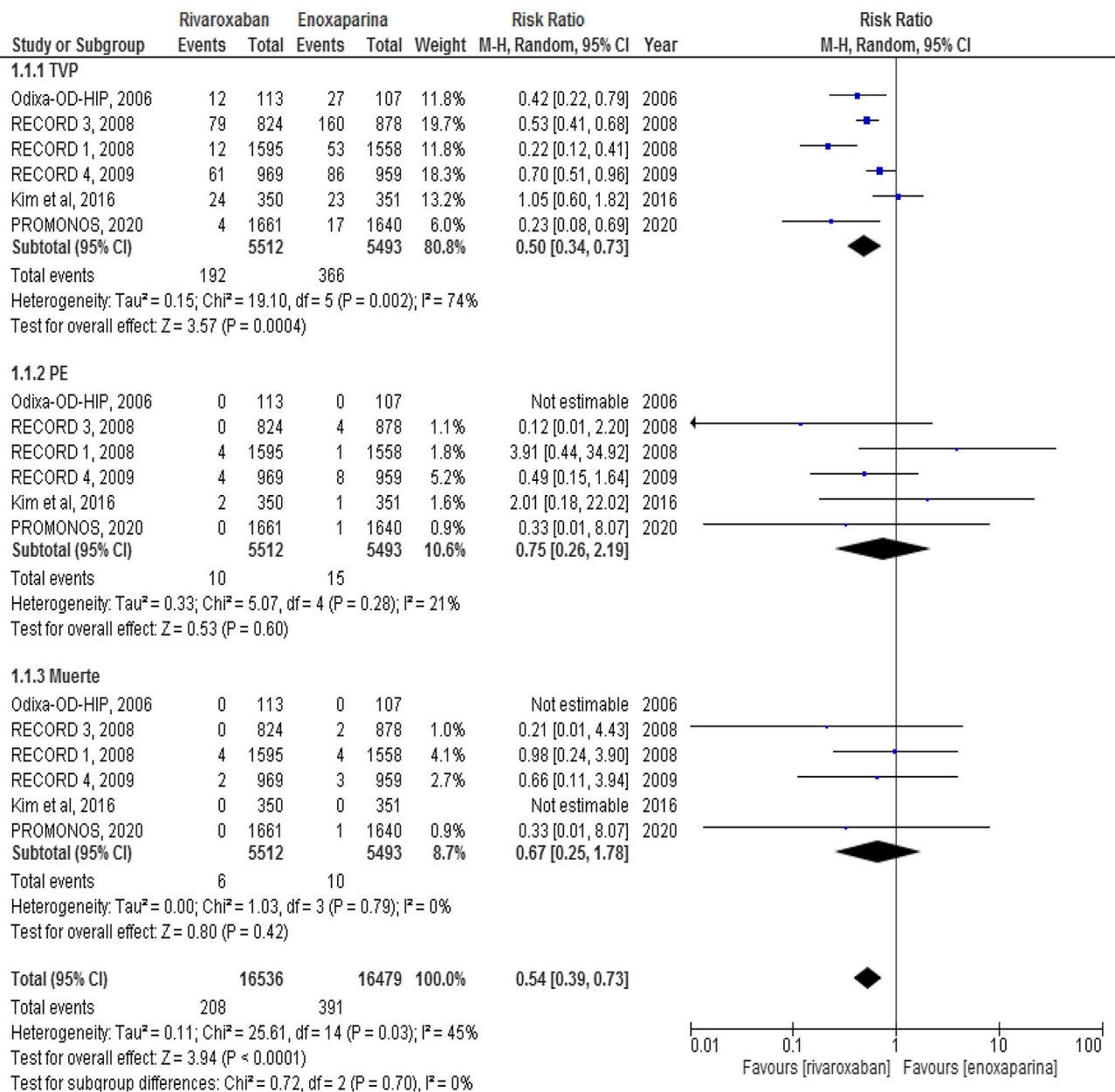


Figura 4 Resultados de análisis de las variables clínicas trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y muerte representados en diagrama de bosque o *forest plot*.



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

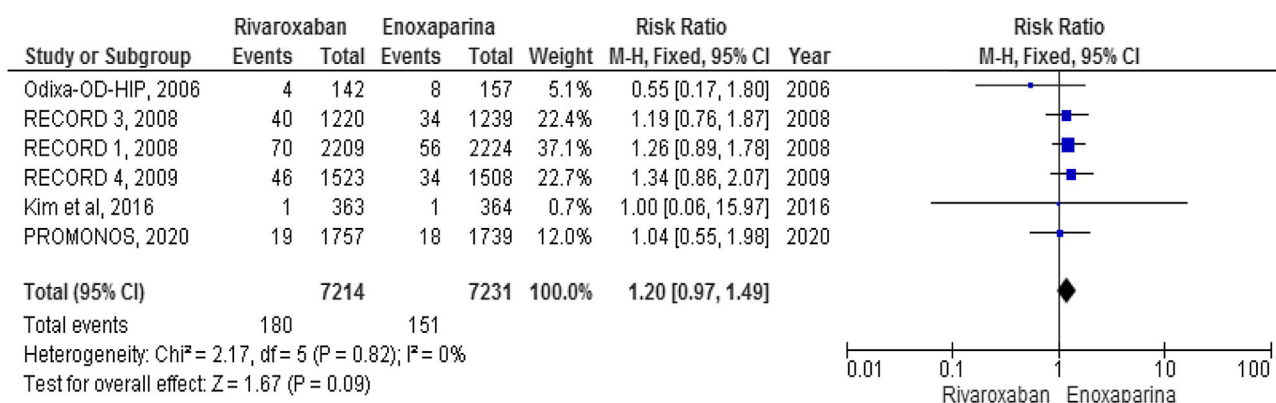


Figura 6 Resultados de seguridad clínica representados en diagrama de bosque o *forest plot*.

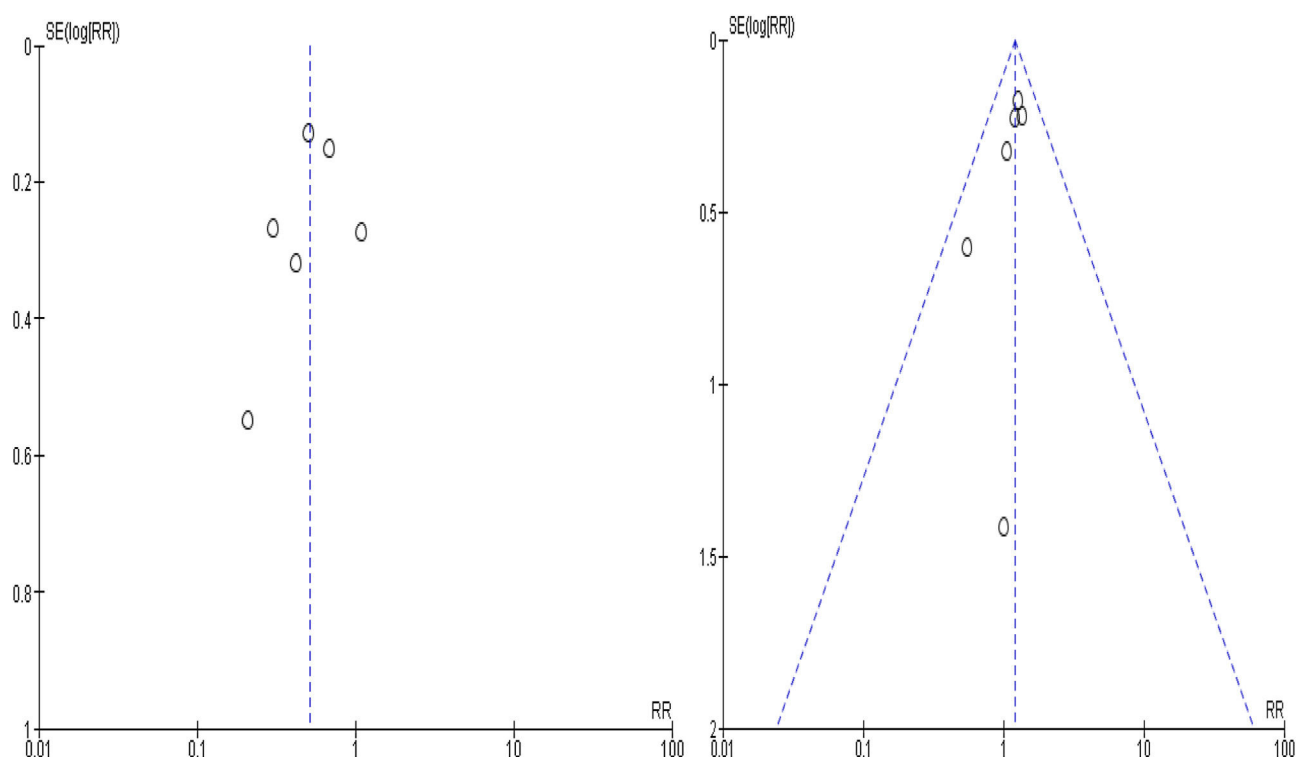


Figura 7 Gráfico en embudo o *funnel plot* de los datos del metaanálisis de eficacia clínica (izquierda) y seguridad clínica (derecha).

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^{15,25,26} 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. Este resultado podría ser debido a que en anteriores metaanálisis^{15,25,26} incluyeron ensayos con diferentes dosis de rivaroxaban; pero en la actualidad las guías recomiendan por la eficacia demostrada la dosis de 10 mg 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 retrospectivo²⁷ 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 posquirúrgicas.

En la búsqueda bibliográfica no se encontró ningún ensayo clínico que estudiara la eficacia y seguridad del rivaroxaban tras la cirugía de una enfermedad tan prevalente como la fractura de cadera. Aun así, un estudio de tipo cohorte sobre la práctica clínica habitual²⁸ 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 NICE⁹ únicamente incluya al rivaroxaban como alternativa terapéutica a la enoxaparina y este sea el más costo-efectivo; varios metaanálisis¹⁵, 25 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.

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.

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.

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 (no se incluyeron estudios con tamaños muestrales menores de 200 pacientes y con un periodo de seguimiento menor de 30 días) 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.

Conclusión

A pesar de que la enoxaparina es el tratamiento trombotoprotéctico pautado tras intervenciones en cirugía ortopédica y traumatología de manera convencional; el rivaroxaban a

dosis de 10 mg 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.

Además, se apreció como la eficacia era incluso mayor cuando únicamente se analizaban los eventos descritos por TVP 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.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Wakefield TW, Robert BM, Joann ML, Joseph AC, David LG, Marc AP. Call to action to prevent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2009;49:1620–3.
4. 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;22:44–9.
5. 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.
6. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:581–92.
7. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1–22.
8. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:234–56.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2018 [consultado 8 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>

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;110:987–94.
11. 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.
12. 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.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
14. 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.
15. 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;136:1133–44.
16. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ.* 1999;319:670–4.
17. 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. En: Smart P, Maisonneuve H, Polderman A, editores. *Science Editors’ Handbook.* European Association of Science Editors; 2013.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–60.
19. 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;115:600–7.
20. 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;114:2374–81.
21. 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;358:2765–75.
22. 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;358:2776–86.
23. 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;373:1673–80.
24. 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;382:1916–25.
25. 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;32:645–52.
26. 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.
27. 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;109:154–63.
28. 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;22:138–46.