



ORIGINAL

Rivaroxaban frente al tratamiento estándar en la prevención del tromboembolismo venoso tras artroplastia de cadera o rodilla en la práctica clínica diaria (datos de España del estudio internacional XAMOS)



J. Granero^{a,*}, P. Díaz de Rada^b, L.M. Lozano^c, J. Martínez^d
y A. Herrera^e, en nombre de los investigadores del grupo XAMOS España[◇]

^a Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^c Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

^d Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^e Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 29 de diciembre de 2014; aceptado el 27 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 17 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Artroplastia;
Reemplazo cadera;
Reemplazo rodilla;
Tromboembolismo;
Profilaxis;
Rivaroxaban;
Sangrado

Resumen

Objetivo: Analizar en la práctica clínica diaria española la efectividad y seguridad de rivaroxaban vs. el tratamiento estándar (TE) en la prevención del tromboembolismo venoso tras artroplastia de cadera o rodilla.

Material y método: Subanálisis de datos españoles del estudio observacional internacional XAMOS, que incluyó a pacientes > 18 años que recibieron 10 mg o.d. rivaroxaban o TE. Seguimiento: hasta 3 meses tras la cirugía. Variables primarias: incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos/asintomáticos, sangrados, mortalidad, otros acontecimientos adversos; variables secundarias: consumo de recursos sanitarios/satisfacción tras el alta.

Resultados: Se incluyeron 801 pacientes: 410 recibieron rivaroxaban y 391 TE (un 64,7% heparina, un 24% fondaparinux y un 11% dabigatran). La incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos y de sangrado mayor fue similar en ambos grupos (0,2 vs. 0,8% con TE y 0,7 vs. 1,3% con TE [criterios EMA]/0 vs. 0,3% con TE [criterios RECORD]). La incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco fue significativamente superior con rivaroxaban (globales: 4,4 vs. 0,8% con TE [p=0,001]; graves: 1,5 vs. 0% con TE [p=0,03]). El grupo rivaroxaban consumió menos recursos sanitarios tras el alta y consideró la tolerabilidad «muy buena» y el tratamiento «muy cómodo» en una proporción mayor.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xgranero.germanstrias@gencat.cat (J. Granero).

◇ Los nombres de los investigadores del grupo XAMOS España están relacionados en el anexo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2015.05.009>

1888-4415/© 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Discusión: Rivaroxaban es al menos tan efectivo como el TE en la prevención del tromboembolismo venoso en la práctica clínica diaria, con una incidencia similar de hemorragias. Aporta mayor satisfacción/comodidad, y menor gasto de recursos sanitarios tras el alta. Estos resultados han de ser interpretados considerando a las limitaciones inherentes a los estudios observacionales.

© 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Arthroplasty;
Hip replacement;
Knee replacement;
Thromboembolism;
Prophylaxis;
Rivaroxaban;
Bleeding

Rivaroxaban versus standard of care in venous thromboembolism prevention following hip or knee arthroplasty in daily clinical practice (Spanish data from the international study XAMOS)

Abstract

Objective: To analyse the effectiveness and safety of rivaroxaban vs. standard treatment (ST) in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement in daily clinical practice in Spain.

Material and method: A sub-analysis of the Spanish data in the XAMOS international observational study that included patients > 18 years who received 10 mg o.d. rivaroxaban or ST. Follow-up: up to 3 months after surgery. Primary outcomes: incidence of symptomatic/asymptomatic thromboembolic events, bleeding, mortality, and other adverse events; Secondary outcomes: use of health resources and satisfaction after hospital discharge.

Results: Of the total 801 patients included, 410 received rivaroxaban and 391 ST (64.7% heparin, 24.0% fondaparinux, 11% dabigatran). The incidence of symptomatic thromboembolic events and major bleeding was similar in both groups (0.2% vs. 0.8% with ST and 0.7% vs. 1.3% with ST [EMA criteria]/0.0% vs. 0.3% with ST [RECORD criteria]). The adverse events incidence associated with the drug was significantly higher rivaroxaban (overall: 4.4% vs. 0.8% with ST, $P = .001$; serious: 1.5% vs. 0.0% with ST, $P = .03$). The rivaroxaban used less health resources after discharge, and the majority considered the tolerability as «very good» and the treatment as «very comfortable».

Discussion: Rivaroxaban is at least as effective as ST in the prevention of venous thromboembolism prevention in daily clinical practice, with a similar incidence of haemorrhages. It provides greater satisfaction/comfort, and less health resources after discharge. These results should be interpreted taking into account the limitations inherent in observational studies.

© 2014 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una dolencia grave, a menudo asintomática, que es frecuente en pacientes que han sido sometidos a artroplastia de rodilla o de cadera¹. Debido a su naturaleza crónica, a sus frecuentes recurrencias y a las complicaciones asociadas, la ETV tiene un importante impacto sobre el paciente² y se asocia a una alta morbimortalidad³. Su manejo consume una importante cantidad de recursos sanitarios⁴. El progresivo envejecimiento de la población, que conllevará un aumento de las artroplastias de cadera o rodilla, contribuirá de forma importante a incrementar la enorme carga de la ETV en la sociedad³. La prevención de la ETV puede devenir un pilar esencial en la reducción de sus consecuencias.

La necesidad de realizar tromboprolifaxis perioperatoria en pacientes quirúrgicos es incuestionable en nuestros días^{5,6}. Actualmente se dispone de tratamientos farmacológicos como las heparinas de bajo peso molecular, los antagonistas de la vitamina K, la heparina no fraccionada, el fondaparinux y, más recientemente, los nuevos anticoagulantes orales directos. La evidencia acerca de la efectividad

y la seguridad de los anticoagulantes orales en las condiciones reales de la práctica clínica, normalmente alejada de las condiciones ideales de los ensayos clínicos, es limitada.

El estudio internacional en fase IV XAMOS (*Xarelto in the prophylaxis of postsurgical VTE after elective Major Orthopaedic Surgery of hip or knee*) fue diseñado con el fin de analizar, en la práctica clínica diaria, la efectividad y la seguridad de rivaroxaban en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla en comparación con las de otros tratamientos tromboprolifáticos estándar (TE). Este estudio, en el que participaron 252 centros de 37 países, con un total de 17.701 pacientes, ha confirmado el perfil beneficio-riesgo de rivaroxaban observado en el programa de ensayos clínicos en fase III RECORD⁷, en el que una dosis única diaria de 10 mg de rivaroxaban fue más eficaz que enoxaparina subcutánea, con un perfil de seguridad similar, en pacientes sometidos a artroplastia de cadera (RECORD 1 y 2)^{8,9} o de rodilla (RECORD 3 y 4)^{10,11}. Este estudio ha permitido, además, el análisis de aspectos que no son posibles de analizar en ensayos clínicos controlados, como es la utilización de recursos sanitarios.

Los estudios observacionales internacionales como el XAMOS agrupan datos de una gran cantidad de países que presentan una amplia variedad de perfiles de pacientes, de estándares sanitarios y de actuaciones clínicas guiadas por instituciones nacionales o supranacionales. En la presente publicación presentamos los resultados obtenidos en los centros participantes del estudio XAMOS en España con el fin de analizar el manejo de pacientes y la efectividad y seguridad de rivaroxaban frente al TE en las condiciones particulares de nuestro entorno.

Material y método

Diseño y participantes

XAMOS fue un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico y no intervencionista. La inclusión de pacientes tuvo lugar desde febrero de 2009 hasta junio de 2011. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que fueran a someterse a una artroplastia de cadera o rodilla, en los que se hubiese tomado la decisión de administrar tratamiento trombotrófico y que hubiesen firmado un documento de consentimiento informado. Los criterios de exclusión se basaron en las contraindicaciones especificadas en las fichas técnicas de los tratamientos antitrombóticos administrados de cada país. El diseño y la metodología del estudio XAMOS han sido detallados con anterioridad¹², por lo que a continuación se describen brevemente aquellos aspectos relevantes para el análisis de datos recogidos en España.

Cada médico participante determinó el tipo, la dosis y la duración de cada uno de los tratamientos trombotróficos administrados e incluyó un número similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento. El estudio siguió la regulación y las recomendaciones relacionadas con la realización de estudios no intervencionistas, las normas de buena práctica clínica y lo establecido por las leyes, regulaciones y organizaciones pertinentes locales. El protocolo fue aprobado por los comités éticos/paneles de revisión institucionales correspondientes. Número de registro: NCT00831714 (ClinicalTrials.gov).

Recogida de datos y seguimiento

La recogida de datos de los pacientes se estructuró en 4 visitas. En la visita basal (inclusión en el estudio; V0) se recogieron datos demográficos y antropométricos (edad, sexo, raza, índice de masa corporal), el historial médico, las enfermedades concomitantes y la toma de medicamentos, y el lugar de la artroplastia. Durante la visita 1 (V1), que incluye el tiempo desde que el paciente ingresado es sometido a la intervención quirúrgica y comienza el tratamiento trombotrófico hasta el alta hospitalaria, se recogieron los siguientes acontecimientos adversos (AA): eventos tromboembólicos sintomáticos arteriales o venosos, sangrados, AA no comunes y la mortalidad por cualquier causa. El seguimiento de los AA graves se realizó hasta que se dispuso de un resultado final de los mismos. Los AA se clasificaron según la terminología MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). En la V1 se recogieron además datos acerca de la intervención (tipo de cirugía, modo de

fijación, tipo de anestesia), el tiempo hasta el inicio de la profilaxis y la duración de esta, el tiempo desde la intervención hasta la movilización y desde esta hasta el alta hospitalaria, el destino tras el alta, los preparativos para la administración del tratamiento trombotrófico tras el alta y la formación recibida. Con el fin de recoger los AA ocurridos tras el alta hospitalaria y la necesidad de visitas médicas no planificadas, se siguió a los pacientes durante un periodo comprendido entre una semana después de finalizar la profilaxis (visita 2, V2) y 3 meses después de la cirugía (visita 3, V3). Se valoró también la tolerabilidad y la percepción de comodidad del tratamiento por parte del paciente en el momento del alta y tras finalizar el tratamiento trombotrófico.

Valoración de los acontecimientos adversos

La variable principal de seguridad fue la tasa de sangrado mayor, definida según el mismo criterio usado en los estudios RECORD¹³: sangrado mortal o en un órgano crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, pericárdica, retroperitoneal, en una articulación no operada, o intramuscular con síndrome compartimental) o que requiere una reintervención, o bien un sangrado clínicamente manifiesto en una zona extraquirúrgica asociada a un descenso de hemoglobina ≥ 2 g/dl (calculado desde el valor inicial postoperatorio en el día 1) o la necesidad de infusión de ≥ 2 unidades de sangre completa o de concentrados de eritrocitos. Se usó además la definición establecida por la *European Medicines Agency*¹⁴, similar a la anterior pero que incluye los sangrados que justifican el cese del tratamiento y los sangrados en el lugar donde se realizó la cirugía, con los mismos criterios que las extraquirúrgicas. Los AA se clasificaron como emergentes del tratamiento cuando comenzaron en el día de la primera dosis del tratamiento trombotrófico o posteriormente a este, y hasta las 48 h tras la última dosis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete informático SAS System Versión 9.1.3 Service Pack 3. Las variables categóricas se expresan mediante porcentajes y se comparan mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test de Fisher, según fuese apropiado. Las variables cuantitativas se expresan mediante la media y la desviación estándar una vez comprobada su distribución normal, y se comparan mediante la prueba t de Student. Este análisis solo se realizó en variables que se consideraron relevantes (características de los pacientes y variables de eficacia/seguridad), y cuyo número de sucesos permitió el análisis. La población de seguridad incluyó a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento trombotrófico. Se excluyó de esta a los pacientes que hubiesen retirado el consentimiento informado, que hubiesen sido incluidos de forma retrospectiva, que hubiesen abandonado el tratamiento a causa de AA antes del tratamiento, cuyo cuaderno de recogida de datos no estuviese firmado por el médico, o por cualquier otro motivo que justificara la exclusión. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de la intervención quirúrgica y del tratamiento trombotrófico administrado (población de seguridad)

	Rivaroxaban (n = 410)	Tratamiento estándar (n = 391)	p
Edad (años), media (DE)	69,5 (10)	69,2 (9,7)	0,667*
Mujeres, n (%)	254 (62)	246 (62,9)	0,778**
IMC (kg/m ²), media (DE) ^a	30,1 (11,9)	30,4 (4,9)	0,668*
Pacientes con al menos una enfermedad concomitante, n (%)	330 (80,5)	317 (81,1)	0,833***
Fibrilación auricular, n (%)	8 (2)	19 (4,9)	0,029**
Fallo cardíaco, n (%)	9 (2,2)	8 (2)	1,000**
Tipo de cirugía, n (%)			NA
Artroplastia primaria de cadera	119 (29)	132 (33,8)	
Artroplastia total primaria de rodilla	228 (55,6)	236 (60,4)	
Revisión de artroplastia de cadera	5 (1,2)	6 (1,5)	
Revisión de artroplastia total de rodilla	57 (13,9)	17 (4,3)	
Otro	1 (0,2)	0 (0)	
Modo de fijación, n (%) ^b			NA
Cemento	290 (70,7)	265 (67,8)	
Porosa	81 (19,8)	87 (22,3)	
Hidroxiapatita	34 (8,3)	31 (7,9)	
Otros	5 (1,2)	7 (1,8)	
Tipo de anestesia, n (%)			NA
General	72 (17,6)	90 (23)	
Neuroaxial	332 (81)	297 (76)	
Periférica	0 (0)	1 (0,3)	
Combinaciones de general y otras	6 (1,5)	3 (0,8)	
Otras combinaciones	0 (0)	0 (0)	
Tiempo hasta la primera dosis de tratamiento trombotrófico (h), mediana (Q1-Q3) ^c	7,6 (6-10,3)	8,7 (6,5-12,2)	
Duración de la profilaxis (días), media (DE) ^d	35,5 (8,3)	35,6 (9,9)	0,877*

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; NA: no analizado.

^a Valores perdidos en grupo rivaroxaban: 1; en grupo tratamiento estándar: 3.

^b Valores perdidos en grupo tratamiento estándar: 3.

^c Valores perdidos en grupo rivaroxaban: 2.

^d Valores perdidos en grupo rivaroxaban: 7; en grupo tratamiento estándar: 42.

* Prueba t de Student.

** Test de Fisher.

*** Prueba de Chi-cuadrado.

Resultados

Características de los participantes

Se incluyeron 801 pacientes de 15 centros de España, que constituyeron en su totalidad la población de seguridad. De estos, 410 recibieron rivaroxaban y 391 TE (el 64,7% heparinas de bajo peso molecular, el 24% fondaparinux y el 11% dabigatran). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se observaron diferencias significativas en la edad o el género de los pacientes. La media del índice de masa corporal indicó un alto grado de sobrepeso/obesidad, sin diferencias entre ambos grupos. La mayoría de los pacientes presentaba al menos una enfermedad concomitante, sin diferencias entre ambos grupos ([tabla 1](#)). La hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus fueron las más frecuentes en

ambos (56,8; 17,1 y 15,1% respectivamente en el grupo rivaroxaban, y 58,8; 15,9 y 16,9% en el grupo TE). Más pacientes del grupo TE padecían fibrilación auricular.

Características de la intervención quirúrgica

El 85% de las intervenciones quirúrgicas en el grupo rivaroxaban y el 94% en el grupo TE fueron una artroplastia primaria de rodilla o de cadera ([tabla 1](#)), en casi todos los casos unilateral (> 99%). El modo de fijación mayoritario en ambos grupos fue el cemento. El tipo de anestesia más frecuente fue la neuraxial ([tabla 1](#)). La media de duración de la intervención fue de 1,62 ± 0,49 h en ambos grupos. Solo 4 pacientes (1%) en el grupo rivaroxaban y 2 en el grupo TE (0,5%) sufrieron complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica.

Tabla 2 Incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos, sangrados y otros acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (población de seguridad)

	Rivaroxaban (n = 410)	Tratamiento estándar (n = 391)	p [*]
<i>Eventos tromboembólicos</i>			
Eventos tromboembólicos sintomáticos	1 (0,2) [0,01-1,35]	3 (0,8) [0,01-2,23]	0,362
Arteriales	1 (0,2) [0,01-1,35]	2 (0,5) [0,06-1,84]	0,615
Venosos	0 (0,0) N/A	1 (0,3) [0,01-1,42]	NE
<i>Sangrados</i>			
Sangrados de cualquier tipo	10 (2,4) [1,18-4,44]	9 (2,3) [1,06-4,32]	1,000
Sangrados mayores (RECORD)	0 (0) N/A	1 (0,3) [0,01-1,42]	NE
Sangrados no mayores clínicamente relevantes (RECORD)	5 (1,2)	5 (1,3)	1,000
Sangrados no mayores (RECORD)	10 (2,4)	8 (2)	0,813
Sangrados mayores (EMA)	3 (0,7)	5 (1,3)	0,496
Sangrados no mayores (EMA)	7 (1,7)	4 (1)	0,547
<i>Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA)</i>			
AA de cualquier tipo	65 (15,9) [12,45-19,76]	56 (14,3) [11-18,19]	0,555
AA relacionados con el fármaco en estudio	18 (4,4)	3 (0,8)	0,001
AA graves	23 (5,6) [5,59-8,30]	18 (4,6) [2,75-7,18]	0,526
AA graves relacionados con el fármaco en estudio	6 (1,5)	0 (0)	0,030
Muertes relacionadas con AA	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Abandono del tratamiento por AA</i>			
AA de cualquier tipo	20 (4,9)	8 (2)	0,033
AA graves	10 (2,4)	6 (1,5)	0,451

NE: no evaluable.

Los datos se expresan como n (%) y el intervalo de confianza al 95% [IC 95%] cuando se dispone del mismo.

* Test de Fisher.

Administración de tratamiento trombotrófico

La media del tiempo hasta la recepción de la primera dosis de tratamiento tromboembólico y la media de duración del tratamiento fueron similares en ambos grupos (tabla 1). Cerca de la mitad de los pacientes recibió la primera dosis de tratamiento trombotrófico entre las 6 y 10 primeras horas tras la intervención (el 47,3% en el grupo rivaroxaban y el 42,7% en el grupo TE). En ambos grupos, la duración de tratamiento más frecuente fue de 35-42 días (41,2% en el grupo rivaroxaban, 43% en el grupo TE). Le siguió el tratamiento durante 28-35 días, que fue más frecuente en el grupo rivaroxaban (36,8 vs. 24,8% de los pacientes del grupo TE).

Resultados clínicos

El número de eventos tromboembólicos fue similar en ambos grupos (0,8% en el grupo TE vs. 0,2% en el grupo rivaroxaban, $p=0,362$) (tabla 2). La incidencia de sangrados emergentes del tratamiento fue también similar en ambos grupos, incluida la de sangrados mayores definidos por los criterios

EMA o RECORD (el 1,3% y el 0,3% respectivamente en el grupo TE vs. el 0,7% y el 0% en el grupo rivaroxaban) (tabla 2).

La incidencia de AA relacionados con el fármaco y la de AA graves (especialmente los relacionados con el fármaco) fue significativamente superior en el grupo rivaroxaban y llevaron a un mayor abandono del tratamiento por este motivo (tabla 2). Los AA más frecuentes relacionados con el fármaco fueron los asociados con daños, intoxicación o complicaciones derivadas del procedimiento, con una incidencia del 5,1% en el grupo rivaroxaban y del 2,6% en el grupo TE, aunque a nivel individual la incidencia de cada uno de los AA englobados en esta categoría no mostró diferencia y ninguna superó el 1%. Le siguieron en importancia las infecciones e infestaciones (2,7 vs. 2,6%), las complicaciones gastrointestinales (2,5 vs. 1%), las complicaciones sanguíneas y linfáticas (anemia) (1,7 vs. 1,5%) y las complicaciones generales y en el lugar de administración (1,5 vs. 1,9%). En ninguno de los grupos se observaron muertes relacionadas con los AA.

La tabla 3 muestra los datos más relevantes acerca del postoperatorio de los pacientes hasta su alta hospitalaria. La mediana de días hasta el inicio de la movilización tras la intervención quirúrgica fue de 2 días en ambos grupos. La

Tabla 3 Datos sobre el periodo postoperatorio hasta el alta hospitalaria

	Rivaroxaban (n = 410)	Tratamiento estándar (n = 391)
<i>Días hasta la movilización tras la intervención, mediana (Q1-Q3)</i>	2 (2-3)	2 (2-3)
<i>Días desde la movilización hasta el alta hospitalaria, mediana (Q1-Q3)</i>	6 (5-7)	6 (5-7)
<i>Días de hospitalización, mediana (Q1-Q3)</i>	8 (7-10)	8 (7-10)
<i>Preparativos para la administración de la tromboprofilaxis tras el alta, n (%)</i>		
El paciente se autoadministra el tratamiento	361 (88)	247 (63,2)
Un familiar/amigo lo administra	29 (7,1)	93 (23,8)
Un personal sanitario lo administra ^a	15 (3,7)	32 (8,2)
Un personal sanitario lo administra ^b	1 (0,2)	10 (2,6)
No han sido necesarios	4 (1)	8 (2)
<i>Formación necesaria para la administración del tratamiento, n (%)</i>		
Autoinyectarse el tratamiento e información relacionada	16 (3,9)	196 (50,1)
Toma oral del tratamiento e información relacionada	313 (76,3)	144 (36,8)
Ejercicios preventivos frente al tromboembolismo	118 (28,8)	92 (23,5)
Uso de vendajes compresivos	110 (26,8)	114 (28,9)
Uso de aparatos de compresión neumática	5 (1,2)	4 (1)
Explicación e instrucciones (seguimiento INR)	1 (0,2)	5 (1,3)
No ha recibido formación	2 (0,5)	0 (0)

INR: ratio internacional normalizado.

^a En el destino del paciente tras el alta hospitalaria.

^b En instalación sanitaria.

Tabla 4 Consumo de recursos sanitarios tras el alta

	Rivaroxaban (n = 410)	Tratamiento estándar (n = 391)
<i>Número de pacientes con consulta tras el alta, n (%)</i>		
Medicina general	16 (3,1)	21 (5,4)
Enfermería	32 (7,8)	37 (9,5)
Enfermería domiciliaria	30 (7,3)	48 (12,3)
Ninguna	293 (71,5)	255 (65,2)
<i>Frecuencia de visitas, mediana (Q1-Q3)</i>		
Medicina general	2 (1-2)	1 (1-1)
Enfermería	2,5 (1-4)	1 (1-3)
Enfermería domiciliaria	2,5 (1-4)	7 (2-30)

mediana de días desde el inicio de la movilización hasta el alta hospitalaria y de estancia hospitalarias también fueron similares (mediana de 6 y 8 días en ambos casos respectivamente). Tras el alta, el paciente fue trasladado a su domicilio en la mayoría de los casos (92,6%), sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo TE dependieron más de personas externas para la administración del tratamiento tromboprofiláctico tras el alta (tabla 3) y consumieron más recursos sanitarios tras esta (tabla 4). La tolerabilidad fue calificada como muy buena en el momento del alta hospitalaria por el 80,7% de los pacientes del grupo rivaroxaban y el 48,8% de los pacientes del grupo TE. Estos resultados se mantuvieron con poca variación tras la finalización del tratamiento tromboprofiláctico. El tratamiento con rivaroxaban fue calificado como «muy cómodo» por el 73% de los pacientes, frente al 51,4% del grupo TE. Las diferencias se nivelaron algo más, sin llegar a

igualarse, tras la finalización del tratamiento tromboprofiláctico (tabla 5).

Discusión

El análisis de los datos de los centros españoles participantes en el estudio en fase IV internacional XAMOS aporta información de interés sobre el manejo de pacientes, la efectividad y seguridad de rivaroxaban frente a tratamientos usados habitualmente para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla en nuestro entorno. Estos datos revelan que el tratamiento tromboprofiláctico con rivaroxaban se asocia a una incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos y a una incidencia de sangrados, incluida la de sangrados, similar a la del TE usado habitualmente. La incidencia de AA relacionados con el fármaco, tanto generales como graves, fue significativamente superior con rivaroxaban respecto al TE.

En la interpretación de estos resultados es importante considerar que la población a estudio consiste en un subgrupo de pacientes incluidos en un estudio internacional, por lo que se carece de una determinación del tamaño muestral que permita una potencia estadística adecuada, especialmente si se tiene en cuenta el bajo número de eventos a análisis. Algunas de las diferencias en los grupos a estudio y los procedimientos quirúrgicos aplicados a uno y a otro pueden afectar asimismo a la interpretación de los resultados y merece la pena ser comentados.

Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos, destacando una edad elevada (> 69 años) y un índice de masa corporal medio indicador de obesidad (30 kg/m²). Destaca la mayor prevalencia de fibrilación auricular en el grupo TE, que podría afectar a la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales. Pese a ello, no se

Tabla 5 Tolerabilidad y comodidad del tratamiento trombotrófico

	Rivaroxaban (n = 410)	Tratamiento estándar (n = 391)
Tolerabilidad		
<i>En el alta, n (%)^a</i>		
Muy buena	331 (80,7)	191 (48,8)
Buena	67 (16,3)	179 (45,8)
Suficiente	8 (2)	20 (5,1)
Insuficiente	4 (1)	0 (0)
<i>Tras la finalización del tratamiento trombotrófico, n (%)</i>		
Muy buena	277 (67,6)	181 (46,3)
Buena	122 (29,8)	178 (45,5)
Suficiente	6 (1,5)	29 (7,4)
Insuficiente	5 (1,2)	2 (0,5)
<i>En el alta, n (%)</i>		
Muy cómodo	303 (73,9)	201 (51,4)
Cómodo	98 (23,9)	139 (35,5)
Indiferente	7 (1,7)	34 (8,7)
Incómodo	1 (0,2)	16 (4,1)
No sabe	1 (0,2)	1 (0,3)
<i>Tras la finalización del tratamiento trombotrófico, n (%)^a</i>		
Muy cómodo	254 (62)	176 (45)
Cómodo	150 (36,6)	159 (40,7)
Indiferente	6 (1,5)	37 (9,5)
Incómodo	0 (0)	18 (4,6)
No sabe	0 (0)	0 (0)

^a Valores perdidos en grupo tratamiento estándar: 1.

observaron diferencias entre ambos grupos, lo que podría deberse al bajo número de eventos. Se observaron igualmente diferencias en el tipo de cirugía que conllevaría diferencias en el riesgo trombotrófico. Destaca un uso superior de rivaroxaban frente al TE en revisión de artroplastia total de rodilla (13,9 vs. 4,9%), mientras que no hubo diferencias en lo que se refiere a la revisión de artroplastia de cadera. Este procedimiento quirúrgico se ha asociado a un mayor riesgo trombotrófico que la cirugía primaria de rodilla o cadera¹⁵. Consecuentemente, el uso de TE como tratamiento trombotrófico fue superior en el caso de artroplastia primaria, tanto de rodilla como de cadera. El tipo de anestesia usado es otro aspecto de interés. En el grupo rivaroxaban se utilizó con mayor frecuencia la anestesia neuroaxial (81 vs. 76%), que se ha asociado a una menor incidencia de eventos trombotróficos¹⁶, aunque de nuevo la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se desconoce cómo puede haber afectado a los resultados dado el bajo número de eventos.

En lo que respecta a la seguridad, no se observaron diferencias en la incidencia de sangrados, mayores o no mayores. Destaca, sin embargo, la incidencia superior de AA considerados relacionados con el fármaco, tanto globales como graves, respecto al TE (4,4 vs. 0,8% y 1,5 vs. 0% respectivamente) que además provocaron un mayor número de abandonos por este motivo. Las mayores diferencias se observaron en los relacionados con daños, intoxicación o

complicaciones derivadas del procedimiento, aunque dada la baja incidencia a nivel de cada uno de los AA englobados en esta categoría (< 1%) no fue posible analizar las diferencias entre ambos grupos. No se observaron diferencias entre ambos grupos en la incidencia de AA de cualquier tipo y graves (relacionados con el fármaco o no), que fueron comparativamente mucho más frecuentes. El bajo número de AA relacionados con el fármaco hace de nuevo difícil la interpretación de resultados. En cualquier caso, hasta que no se disponga de registros en una población más amplia de pacientes, es necesario un seguimiento adecuado de estos. Los AA observados con más frecuencia con rivaroxaban coinciden con los informados en la ficha técnica de producto¹⁷. Estos aspectos adquieren especial interés si se tiene en cuenta que, aunque la media de tratamiento trombotrófico fue similar en ambos grupos (35,5 ± 8,3 días en el grupo rivaroxaban y 35,6 ± 9,9 días en el grupo TE), el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento se extendió hasta los 35 días fue superior en el grupo rivaroxaban (36,8%) vs. TE (24,8%). Aunque la incidencia de hemorragias no se analizó en función de la duración de la trombotrófilaxis, el mayor porcentaje de pacientes con trombotrófilaxis prolongada no se tradujo en una diferencia significativa en el número de eventos hemorrágicos. Se desconoce cómo puede haber afectado a la incidencia de AA relacionados con el fármaco. La duración óptima del tratamiento trombotrófico es un aspecto en el que no existe consenso entre las principales guías de referencia¹⁸. Aunque las guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan una duración de hasta 35 días en la artroplastia de cadera^{6,19}, no existe un acuerdo en lo que respecta a la duración óptima en artroplastia de rodilla: mientras que la primera recomienda hasta 14 días¹⁹, la segunda recomienda hasta 35 días (o 14 días con un grado de evidencia 2B)⁶. En nuestro país, la *Guía de profilaxis trombotrófica en cirugía ortopédica y traumatología*, promovida por el Grupo de Estudio del Tromboembolismo (Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT), disponible desde 2003 y actualizada en 2007 y en 2013²⁰, recomienda el tratamiento profiláctico prolongado (durante 4-6 semanas) tanto en artroplastia de cadera como en rodilla. La conveniencia de alargar el tratamiento trombotrófico ha sido puesta de nuevo de manifiesto en un consenso de expertos reciente realizado en nuestro país, donde se establece que el tratamiento profiláctico en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla o de cadera debe mantenerse hasta los 28-35 días²¹.

Tras el alta hospitalaria, los pacientes tratados con rivaroxaban requirieron menos ayuda para la administración del tratamiento por parte de personal sanitario (incluido a domicilio), de familiares o amigos, y necesitaron menos consultas médicas, lo que supone un ahorro de recursos sanitarios. Como era de esperar, los pacientes del grupo TE requirieron más visitas de enfermería domiciliaria, debido sobre todo a la necesidad de administración subcutánea de la heparina de bajo peso molecular. La formación que recibieron los pacientes se relacionó con el tratamiento administrado. Tanto la tolerabilidad como la comodidad del tratamiento recibieron una mejor valoración entre los pacientes que recibieron rivaroxaban.

Además de las limitaciones propias de los estudios observacionales, otras limitaciones importantes a la hora de interpretar estos resultados han sido comentadas en el texto. Es importante también resaltar que en este estudio la decisión de tratamiento siguió el criterio de cada facultativo, por lo que no se excluye la posibilidad de que las indicaciones en ocasiones no siguieran la ficha técnica, que se considera como indicadora de recomendaciones. Se desconoce el número de casos que se han realizado «*off label*», y no se ha exigido para el reclutamiento que los tratamientos se realicen según ficha técnica, con lo que no puede descartarse variabilidad por este aspecto.

En resumen, los datos españoles del estudio XAMOS muestran que rivaroxaban es al menos tan efectivo como el TE en la prevención del tromboembolismo venoso en la práctica clínica diaria, aportando mayor comodidad y un menor gasto de recursos sanitarios tras el alta. Aunque la incidencia de hemorragias mayores y no mayores fue similar a la del TE pese a una mayor proporción de pacientes que fueron tratados hasta 35 días, la incidencia superior de AA relacionados por el investigador con el tratamiento aconsejan un seguimiento adecuado de estos hasta que se disponga de datos de seguridad en una población de pacientes más amplia.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia IV.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de todos los médicos participantes en el estudio XAMOS en España. También agradecen a Beatriz Viejo, PhD, su contribución en la redacción y edición del manuscrito. El presente estudio ha sido financiado por Bayer Healthcare.

Anexo. Investigadores participantes en el estudio XAMOS en España

Juan Antonio Alba. Clínica del Ángel de Málaga (Málaga)
Miguel Álvarez. Hospital Carlos Haya (Málaga)
Vicente Casa. Hospital la Princesa (Madrid)

Pablo Díaz de Rada. Clínica Universitaria de Navarra (Navarra).
José Luis Díaz. Hospital General de Castellón (Castellón)
Francisco Goma. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)
Claudio Gómez. Hospital Santa Ana de Motril (Granada)
Javier Granero. Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona)
Antonio Herrera. Hospital Miguel Servet (Zaragoza)
Luis María Lozano. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)
Javier Martínez. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)
José Luis Martínez. Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
Antonio Murcia. Hospital Santa María del Rosell (Cartagena, Murcia)
Ángels Salvador. Hospital Plató (Barcelona)
José Ricardo Troncoso. Hospital Povisa (Vigo, Pontevedra)

Bibliografía

- Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW Jr, Frostick SP, Haas S, Hull RD, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost.* 2005;93:860–6.
- Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1995;155:1371–7.
- 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.
- Grupo multidisciplinar para el estudio de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2006 [consultado 7 May 2014]. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf>
- Samama CM. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Short review and recommendations. *Ann F Anesth Reanim.* 2008;27:7.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. 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 2 Suppl:e278S–325S.
- Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014;111:94–102.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765–75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31–9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776–86.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): A randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673–80.

12. Turpie AG, Schmidt AC, Kreutz R, Lassen MR, Jamal W, Mantovani L, et al. Rationale and design of XAMOS: Noninterventional study of rivaroxaban for prophylaxis of venous thromboembolism after major hip and knee surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:363–70.
13. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105:444–53.
14. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. European Medicines Agency [consultado 7 May 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf
15. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: A systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:24.
16. Velasco-Villanueva D, Buisán-Garrido F, García-Alonso M. Anestesia neuroaxial y tromboprofilaxis en cirugía ortopédica. Guía de práctica clínica y alternativas. Madrid: Editores Médicos S.A. (EDIMSA); 2007 [consultado 12 May 2014]. Disponible en: http://www.soclatrd.org.es/files/publicaciones/Guia_anestesia_neuroaxial_tromboprofilaxis1.pdf.
17. Xarelto® ficha técnica de producto [consultado 15 May 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
18. Ruiz-Iban MA, Diaz-Heredia J, Elias-Martin ME, Martos-Rodriguez LA, Cebreiro-Martinez del Val I, Pascual-Martin-Gamero FJ. Las nuevas guías de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas ¿Nos acercamos o nos alejamos del consenso? *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56:328–37.
19. Venous thromboembolism: Orthopaedic surgery- National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 [consultado 10 May 2014]. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism/venous-thromboembolism-orthopaedic-surgery>
20. Granero-Xiberta J, Grupo de Tromboprofilaxis de la SECOT. Guía de profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología: actualización. Madrid: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología; 2013.
21. Castellet E, Peidro L, Otero R. Consenso SECOT sobre tromboembolismo en la cirugía protésica de rodilla y cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2013;57:150–9.