

Anticoagulantes orales (rivaroxabán y dabigatrán) vs. enoxaparina en artroplastia de cadera y rodilla: Revisión sistemática y metanálisis

Dr. Juan Pablo Martínez Cano*, Dra. Lorna Gibson**

* Ortopedista y traumatólogo. Magíster en epidemiología, Universidad de Londres. Ortopedista, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

** Magíster en epidemiología, Universidad de Londres. Non-Communicable Disease Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

Correspondencia:

Dr. Juan Pablo Martínez

Av. Simón Bolívar Cra. 98 No. 18-49, Departamento de Ortopedia,

Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Tel. (572) 3319090

juanmartinez@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 28 de junio de 2012

Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2012

Resumen

Introducción: La artroplastia de cadera y rodilla se asocia a la presentación de eventos tromboembólicos y requiere un manejo profiláctico para prevenirlos. Los anticoagulantes orales (rivaroxabán y dabigatrán) podrían ser mejores que el patrón de oro actual (enoxaparina) para prevenir eventos tromboembólicos.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Embase y Cochrane. Se aplicaron los criterios de elegibilidad y se extrajo la información de los experimentos clínicos relevantes. Se realizó un metanálisis con los datos.

Resultados: Siete estudios reunieron los criterios de elegibilidad. El metanálisis mostró la información combinada en relación a la comparación entre rivaroxabán y dabigatrán con enoxaparina para cada desenlace: muerte (OR: 0,7; IC 95 %: 0,3-1,9 vs. OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), embolia pulmonar (OR: 0,5; IC 95 %: 0,2-1,2 vs. OR: 1,3; IC 95 %: 0,5-3,0), tromboembolismo venoso (OR: 0,3; IC 95 %: 0,1-0,8 vs. OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), trombosis venosa profunda (OR: 0,5; IC 95 %: 0,3-1,8 vs. OR: 1,0; IC 95 %: 0,8-1,4), sangrado mayor (OR: 1,9; IC 95 %: 1,0-3,9 vs. OR: 0,7; IC 95 %: 0,7-1,7) y sangrado menor (OR: 1,1; IC 95 %: 0,9-1,2 vs. OR: 1,2; IC 95 %: 0,9-1,5).

Discusión: Rivaroxabán es superior a enoxaparina, con una diferencia estadísticamente significativa, en la prevención de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Palabras clave: Anticoagulantes, artroplastia de reemplazo de cadera, artroplastia de reemplazo de rodilla.

Nivel de evidencia: I

[Rev Col Or Tra 2012; 26(4): 239-51]

Abstract

Introduction: Hip and knee arthroplasty have risk of thromboembolic events and need prophylactic treatment to prevent it. Oral anti-coagulants (Rivaroxaban and Dabigatran) may be better than the current gold standard (Enoxaparin) to prevent thromboembolic events.

Methods: A systematic review of the literature was done in Pubmed, Embase and Cochrane. Eligibility criteria were applied and data was extracted from the relevant trials. A meta-analysis was made with the data.

Results: Seven trials that fulfilled the eligibility criteria were found. The meta-analysis showed the following pooled information in relation to the comparison between Rivaroxaban and Dabigatran with enoxaparin for each outcome: death (OR 0.7, 95% CI 0.3-1.9 vs. OR 3.1, 95% CI 0.6-15.2), pulmonary embolism (OR 0.5, 95% CI 0.2-1.2 vs. OR 1.3, 95% CI 0.5-3.0), venous thromboembolism (OR 0.3, 95% CI 0.1-0.8 vs. OR 3.1, 95% CI 0.6-15.2), deep vein thrombosis (OR 0.5, 95% CI 0.3-1.8 vs. OR 1.0, 95% CI 0.8-1.4), major bleeding (OR 1.9, 95% CI 1.0-3.9 vs. OR 0.7, 95% CI 0.7-1.7) and minor bleeding (OR 1.1, 95% CI 0.9-1.2 vs. OR 1.2, 95% CI 0.9-1.5).

Discussion: Rivaroxaban is superior to Enoxaparin with a statistically significant difference for pulmonary embolism and deep vein thrombosis prophylaxis.

Key words: Anticoagulants, arthroplasty, replacement, hip, arthroplasty, replacement, knee.

Evidence level: I

[*Rev Col Or Tra* 2012; 26(4): 239-51]

Introducción

La artrosis se acompaña de dolor, deformidad y pérdida de la movilidad en las articulaciones. El manejo no quirúrgico incluye educar al paciente, disminuir de peso, modificar el estilo de vida, disminuir la actividad y controlar el dolor con fármacos. Sin embargo, en la historia natural de la enfermedad suele haber progreso en los síntomas, haciendo necesario realizar una cirugía reconstructiva. La artroplastia es la primera opción en el manejo de la artrosis moderada a severa de cadera y rodilla, siendo la mejoría en el dolor el principal y más predecible objetivo. La artrosis aumenta con la edad; en personas mayores de 75 años la prevalencia de gonartrosis es del 30 % y la de cualquier tipo de artrosis es del 80 % (1).

La artroplastia de cadera y la de rodilla son cirugías ortopédicas mayores y como tal tienen riesgo de complicaciones: infección (1-2 %), sangrado (común, pero no serio), lesión neurovascular (rara), fractura (principalmente en la artroplastia de rodilla, menor del 2%), luxación (en la artroplastia de cadera, 6 % a 20 años) y aflojamiento (promedio de 10 % a 10 años) (2). Sin embargo, la complicación con el potencial más alto de muerte, en un paciente sin enfermedad coronaria, es un evento tromboembólico venoso. La artroplastia se ha asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (3-8).

Rudolf Virchow, médico alemán, describió los tres pilares de la trombosis (la triada de Virchow): hipercoagulabilidad, cambios hemodinámicos (estasis o turbulencia) y daño endotelial (9). Estar hospitalizado aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos por la quietud y estasis sanguínea consiguiente. El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en un paciente de cirugía general o medicina interna sin trombopprofilaxis es del 10-40 %; aumenta a 40-60 % en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. La embolia pulmonar es una consecuencia

directa de la TVP y es la primera causa de muerte prevenible intrahospitalaria.

Existen diferentes tratamientos profilácticos para prevenir eventos tromboembólicos. Los mecánicos incluyen: medias antiembólicas, sistema de compresión intermitente en las piernas, movilización temprana y fisioterapia. El manejo farmacológico se puede hacer con warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina), aspirina, fondaparinux, rivaroxabán (oral, inhibidor directo del factor Xa) y dabigatrán (oral, inhibidor directo de la trombina).

Actualmente, no hay consenso entre ortopedistas acerca del manejo farmacológico ideal. En Estados Unidos, las guías de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) permite la recomendación de expertos y clasifica el tratamiento según grupos de riesgo. Así, autoriza el uso de solamente medios mecánicos para el bajo riesgo y recomienda medicamentos (aspirina, warfarina o enoxaparina) en el grupo de alto riesgo. Por otro lado, las guías del Colegio Americano de Tórax (ACCP) afirman que el tratamiento farmacológico es recomendado en todos los casos, utilizando una de tres alternativas: heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), fondaparinux o antagonistas de la vitamina K (warfarina).

La heparina de bajo peso molecular en el perioperatorio ha demostrado reducción en la embolia pulmonar fatal, siendo la enoxaparina la más comúnmente utilizada, el patrón de oro. En los últimos años se han desarrollado nuevos medicamentos para realizar trombopprofilaxis: rivaroxabán y dabigatrán. Ambos cuentan con la ventaja de ser de administración oral. También podrían ser mejores que la enoxaparina.

La tromboprofilaxis es hoy en día un tratamiento estándar tras la realización de artroplastia de cadera o rodilla. Sin embargo, no hay consenso aún acerca de la duración de esta terapia. La recomendación es un mínimo de 10 días para las rodillas, el cual se puede prolongar hasta 35 días para las caderas.

Esta revisión pretende indagar si los anticoagulantes orales, rivaroxabán y dabigatrán, son una mejor alternativa de tratamiento a la enoxaparina, en la tromboprofilaxis para pacientes después de artroplastia de cadera y rodilla.

Los objetivos del estudio son: 1) Comparar dabigatrán con enoxaparina y rivaroxabán con enoxaparina, para establecer cuál es mejor para prevenir muerte, eventos tromboembólicos venosos, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, después de artroplastia de cadera y rodilla y 2) Comparar dabigatrán con enoxaparina y rivaroxabán con enoxaparina, para definir cuál es más seguro en términos de sangrado mayor y menor.

Los desenlaces primarios definidos para el estudio son: muerte, embolia pulmonar (EP), tromboembolismo venoso (TEV), sangrado mayor y trombosis venosa profunda (TVP). El desenlace secundario es sangrado menor.

Estos desenlaces se pueden dividir a su vez en desenlaces de eficacia –muerte, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda– y de seguridad –sangrado mayor o menor–.

Materiales y métodos

Los criterios para considerar los estudios en la revisión fueron: 1) Experimentos clínicos controlados aleatorizados, 2) Participantes humanos de cualquier sexo, de 18 o más años de edad, que tuvieran una cirugía de artroplastia de cadera o rodilla y que recibieran tratamiento anticoagulante profiláctico con al menos dos de los siguientes fármacos: enoxaparina, dabigatrán y rivaroxabán, 3) Estudios que comparen: rivaroxabán y enoxaparina en artroplastia de cadera, rivaroxabán y enoxaparina en artroplastia de rodilla, dabigatrán y enoxaparina en artroplastia de cadera, dabigatrán y enoxaparina en artroplastia de rodilla. Los criterios de exclusión fueron estudios donde los pacientes recibieran un esquema de profilaxis tromboembólica diferente entre cada medicamento.

La búsqueda electrónica de artículos fue realizada en Cochrane, Embase y PubMed para las publicaciones de los últimos 40 años, desde enero de 1971 hasta junio de 2010. Sin embargo, todos los estudios que se encontraron fueron

publicados en los últimos 10 años. No hubo restricción idiomática.

Se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda: 1) Colaboración Cochrane (biblioteca Cochrane): búsqueda en la central de registro de experimentos clínicos controlados de Cochrane usando las palabras “artroplastia Y (rivaroxabán O dabigatrán)”, 2) Embase: búsqueda usando las palabras “artroplastia Y rivaroxabán Y dabigatrán”, 3) PubMed: búsqueda usando la combinación de términos MESH “(artroplastia de cadera o artroplastia de cadera) y (rivaroxabán o dabigatrán)”.

Para la evaluación y selección de los estudios se utilizó como guía el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. Tras identificar los estudios elegibles, se evaluaron inicialmente los resúmenes y luego la totalidad de los artículos preseleccionados, examinando los criterios de elegibilidad. En el caso de artículos que duplicaban un mismo estudio, se eliminó uno de estos. Esto ocurrió en 5 oportunidades en PubMed y Cochrane. Se excluyeron los estudios que no tenían una comparación equitativa entre las intervenciones, condición que se consideró como una debilidad metodológica.

Se extrajeron los datos de cada artículo incluyendo autores, lugar, tipo de aleatorización y cegamiento y características de los participantes (edad promedio y raza).

Los brazos de cada estudio se identificaron, así como el número de participantes en cada uno. Para dabigatrán se usaron dosis diferentes entre estudios, pero solo se incluyeron datos donde se usara la dosis comercial actual de 220 mg/día, excluyendo el tercer brazo que tenían algunos con dosis de 110 mg, ya que esta no es la dosis usada o recomendada en la actualidad. Los detalles en el modo de administración, duración del tratamiento y los desenlaces fueron extraídos.

Para la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos se compararon, en primer lugar, las características de base de cada brazo de tratamiento a partir de la tabla 1 de cada estudio: género, edad, raza, duración de tratamiento, factores de riesgo y duración de la cirugía.

El modo de aleatorización se clasificó como adecuado, inadecuado o desconocido, dependiendo del cegamiento y de las características de la aleatorización. Se consideraron adecuados todos los estudios, ya que la aleatorización fue doble ciega.

En la mayoría de los casos, un análisis por intención a tratar se hizo incluyendo todos los pacientes aleatorizados en

el análisis. Sin embargo, en los estudios de dabigatrán, para algunos desenlaces se hizo análisis por protocolo debido al análisis de no inferioridad hecho por los investigadores; de no hacerlo, el análisis de no inferioridad favorecería la hipótesis alterna de no diferencia entre dabigatrán y enoxaparina. Finalmente, se buscó una adecuada descripción de los participantes que abandonaron.

Todos los desenlaces en estudio son variables dicótomas. Se calculó con el método estadístico de Mantel-Haenszel el *Odds Ratio* (OR) con el intervalo de confianza (IC) del 95 %, para cada variable, en cada estudio. Finalmente un OR global de los estudios fue calculado para las variables.

Para el análisis se dividieron los estudios en dos grupos: rivaroxabán vs. enoxaparina y dabigatrán vs. enoxaparina. Un OR menor de 1,0 favorecía al anticoagulante oral (rivaroxabán o dabigatrán), mientras que un OR mayor de 1,0 favorecía la enoxaparina. Cuando el OR incluía 1,0 se consideraba no estadísticamente significativa la diferencia entre los tratamientos. Para las pruebas estadísticas, un valor p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios se utilizó el Chi², calculando el I² para cada desenlace.

Se hizo un metanálisis con el software Review Manager 5. Se unieron los estudios de artroplastia de cadera y rodilla en el análisis para aumentar el número de participantes y hacer posible este tipo de análisis. La diferencia global entre rivaroxabán vs. enoxaparina y dabigatrán vs. enoxaparina se evaluó para cada desenlace y se hicieron gráficos de Forest para representarlos.

Resultados

La tabla 1 muestra el resultado de la búsqueda y la selección de los estudios. Los estudios se excluyeron si no eran controlados y aleatorizados o si estaban duplicados.

Mediante la búsqueda en Cochrane se encontraron 10 publicaciones. Tras leerlas, tres eran duplicados, dejando un total de siete. Estos fueron: RECORD1 (10), RECORD2 (11), RECORD3 (12), RECORD4 (13), RE-MOBILIZE (14), RE-MODEL (15) y el estudio de Kanan y cols. (16). RECORD2 se excluyó por las razones expuestas más adelante, dejando 6 estudios. El estudio de Kanan y cols., de Brasil, está escrito en portugués.

En Embase la búsqueda arrojó 91 publicaciones. Después de leer los resúmenes se excluyeron 60 publicaciones dejando 31. Tras leer los 31 estudios, ninguno se ajustó a los criterios de inclusión.

Tabla 1. Búsqueda por base de datos y selección de los estudios.

| Base de datos | Embase | Cochrane | PubMed |
|--|--|--|---|
| Estrategia de búsqueda y número de artículos encontrados | Artroplasty AND rivaroxaban AND dabigatran (n = 91) | Arthroplasty AND (rivaroxaban OR dabigatran) (n = 10) | ("Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh] OR "Arthroplasty, Replacement, Hip"[Mesh]) AND ("rivaroxaban "[Substance Name] OR "dabigatran etexilate "[Substance Name]) (n = 56) |
| Artículos excluidos tras leer el resumen | 60 (n = 31) | 0 (n = 10) | 31 (n = 25) |
| Artículos excluidos tras leer el texto completo | 31 (n = 0) | 4 (n = 6) | 24 (n = 1) |

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión.

| Referencia | Detalles del estudio | Participantes | Intervenciones | Desenlaces | Seguimiento |
|-------------------------|---|--|---|--|--|
| Eriksson y cols. (2007) | 15 países, 105 centros | Edad promedio: 67 vs. 68 | Dabigatrán 220 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea | - Muerte | Duración: 3 meses |
| REMODEL | N = 2183 Noviembre de 2004 a marzo de 2006 Experimento clínico doble ciego aleatorizado en bloques | Artroplastia total de rodilla | Inicio del tratamiento 1-4 horas después de la cirugía 110 mg, luego 220 mg/día; o 220 mg desde el día después de la cirugía vs. 1-4 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 694 vs. 699 Pacientes evaluables (desenlace sangrado): 679 vs. 694 Pacientes evaluables (desenlace eficacia): 503 vs. 526 | - Embolia pulmonar - TEV - Sangrado mayor - TVP - Sangrado menor | Tiempo promedio de tratamiento: 8 vs. 7 días Venografía: bilateral en las 24 horas posteriores a la última dosis |
| Eriksson y cols. (2007) | 12 países, 155 centros | Edad promedio: 65 vs. 64 | Dabigatrán 220 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea | - Muerte | Duración: 3 meses |
| RENOVATE | N = 3613 Diciembre de 2004 a abril de 2006 Experimento clínico doble ciego aleatorizado en bloques estratificado por centro | Artroplastia total de cadera | Inicio del tratamiento 1-4 horas después de la cirugía 110 mg, luego 220 mg día; o 220 desde el día después de la cirugía vs. 1-4 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 1157 vs. 1162 Pacientes evaluables (desenlace sangrado): 1146 vs. 1154 Pacientes evaluables (desenlace eficacia): 880 vs. 897 | - Embolia pulmonar - TEV - Sangrado mayor - TVP - Sangrado menor | Mediana del tiempo de tratamiento: 32 vs. 33 días Venografía: bilateral en las 24 horas posteriores a la última dosis |
| Eriksson y cols. (2008) | 27 países, 155 centros | Edad promedio: 65 vs. 64 | Rivaroxabán 10 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea | - Muerte | Duración: 61-81 días |
| Record1 | N = 4591 Febrero de 2006 a marzo de 2007 Experimento clínico doble ciego aleatorizado en bloques estratificado por centro | Artroplastia total cadera Caucásicos: 92,4 % vs. 92,1 % | Inicio del tratamiento: 6-8 horas tras el cierre de la herida vs. 12 horas antes de la cirugía y luego 6-8 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 2266 vs. 2275 Pacientes evaluables (desenlace sangrado): 2209 vs. 2224 Pacientes evaluables (desenlace eficacia): 1686 vs. 1678 | - Embolia pulmonar - TEV - Sangrado mayor - TVP - Sangrado menor | Tiempo promedio de tratamiento: 33,4 vs. 33,7 días Venografía: bilateral el día 30-42 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Kanan y cols. (2008) | Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brasil N = 67 Septiembre de 2006 a abril de 2007 Experimento clínico doble ciego | Edad promedio: 54,5 vs. 61,3 años Artroplastia total de cadera Caucásicos: 88 % vs. 94 % | Rivaroxabán 10 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea Inicio del tratamiento: sin detalles vs. 6-8 horas antes de la cirugía y luego una vez al día Número de pacientes por brazo de tratamiento: 33 vs. 32 Pacientes evaluables: 33 vs. 32 | - TVP | Duración: 65 días Tiempo de tratamiento: 32-36 días Venografía: bilateral el día 32-36 |
| Lassen y cols. (2008) Record3 | 19 países, 147 centros N = 2556 Febrero de 2006 a noviembre de 2006 Experimento clínico doble ciego con aleatorización telefónica | Edad promedio: 67,6 vs. 67,6 Artroplastia total de rodilla Caucásicos: 82,0 % vs. 80,5 % | Rivaroxabán 10 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea Inicio del tratamiento: 6-8 horas tras el cierre de la herida vs. 12 horas antes de la cirugía y luego 6-8 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 1254 vs. 1277 Pacientes evaluables (desenlace sangrado): 1220 vs. 1239 Pacientes evaluables (desenlace eficacia): 908 vs. 925 | - Muerte - Embolia pulmonar - TEV - Sangrado mayor - TEV - Sangrado menor | Duración: 40-49 días Tiempo promedio de tratamiento: 11,9 vs. 12,5 días Venografía: bilateral el día 11-15 |
| Grinsberg y cols. (2009) RE-MOBILIZE | 4 países, 97 centros N = 3016 Noviembre de 2004 a junio de 2006 Experimento clínico doble ciego con aleatorización en bloque | Edad promedio: 66,2 vs. 66,3 años Artroplastia total de rodilla | Dabigatrán 220 mg/día vía oral vs. enoxaparina 30 mg/12 h vía subcutánea Inicio del tratamiento: 1-4 horas después de la cirugía 110 mg, luego 220 mg/día; o 220 mg desde el día después de la cirugía vs. 12-24 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 862 vs. 876 Pacientes evaluables: 604 vs. 643 | - Muerte - Embolia pulmonar - Sangrado mayor - TVP - Sangrado menor | Duración: 3 meses Mediana del tiempo de tratamiento: 14 vs. 14 días Venografía: bilateral el día 12-15 |
| Turpie y cols. (2009) Record4 | 12 países, 131 centros N = 3418 Junio de 2006 a octubre de 2007 Experimento clínico doble ciego con aleatorización en bloque y estratificación por centro | Edad promedio: 64,4 vs. 64,7 años Artroplastia total de rodilla Caucásicos: 66,1 % vs. 68,4 % | Rivaroxabán 10 mg/día vía oral vs. enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea Inicio del tratamiento: 6-8 horas tras el cierre de la herida vs. 12 horas antes de la cirugía y luego 12-24 horas después de la cirugía Número de pacientes por brazo de tratamiento: 1584 vs. 1564 Pacientes evaluables (desenlace sangrado): 1526 vs. 1508 Pacientes evaluables (desenlace eficacia): 1122 vs. 1112 | - Muerte - Embolia pulmonar - TEV - Sangrado mayor - TVP - Sangrado menor | Duración: 41-50 días Tiempo promedio de tratamiento: 11,7 vs. 11,0 días Venografía: bilateral el día 11-15 |

La búsqueda en Pubmed arrojó 56 publicaciones. Al limitarlo a los experimentos clínicos controlados y aleatorizados quedaron 9 estudios: RECORD1, RECORD2, RECORD3, RECORD4, BISTRO I (17) y BISTRO II (18), RE-MOBILIZE, RE-MODEL y RE-NOVATE (19). BISTRO I, BISTRO II, y RECORD2 se excluyeron dejando 6 estudios. RECORD1, RECORD3, RECORD4, RE-MOBILIZE y RE-MODEL ya estaban incluidos en la búsqueda de Cochrane. Por lo tanto, la búsqueda en PubMed solo agregó un estudio a esta revisión: RE-NOVATE.

BISTRO I se excluyó por ser un estudio fase 2 donde solamente se evaluó el dabigatrán. Es un estudio de escalamiento en la dosis de dabigatrán en artroplastia de cadera sin comparador. BISTRO II, a pesar de incluir enoxaparina como comparador del dabigatrán, utilizó dosis diferentes a las actuales. Por eso fue excluido, ya que no permitiría extrapolar o comparar los resultados. RECORD2 se excluyó porque los investigadores compararon rivaroxabán durante 31-39 días contra enoxaparina por 10-14 días en

artroplastia de cadera, haciendo de esta una comparación no equitativa. La duración del tratamiento no puede ser diferente entre los tratamientos y menos cuando hay evidencia a favor de los esquemas más largos.

Las características de los estudios incluidos en la revisión se resumen en la tabla 2.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características de base entre los grupos de tratamiento, lo cual significa que los participantes son similares entre sí, sin importar el tratamiento recibido.

En el estudio de Kanan y cols. solo había información para uno de los desenlaces de interés: trombosis venosa profunda. Para RE-MOBILIZE no hubo información sobre tromboembolismo venoso (tabla 3). Nótese en la tabla 3 que todos los estudios comparan rivaroxabán o dabigatrán contra enoxaparina; no hay comparaciones directas entre rivaroxabán y dabigatrán.

Tabla 3. Distribución de los desenlaces en cada estudio para los medicamentos evaluados.

| Referencia | Muerte (%) (IC 95 %) | EP (%) (IC 95 %) | TEV (%) (IC 95 %) | Sangrado mayor (%) (IC 95 %) | TVP (%) (IC 95 %) | Sangrado menor (%) (IC 95 %) |
|---|--|---|---|---|--|---------------------------------|
| Eriksson y cols. (2007) RE-MODEL (dabigatrán vs. enoxaparina) | 0,1 vs. 0,1 | 0,0 vs. 0,1 | 2,6 (1,2-3,9) vs. 3,8 (2,2-5,4) p = 0,38 | 1,5 (0,7-2,7) vs. 1,3 (0,6-2,4) | 36,0 vs. 36,0 | 5,9 vs. 5,3 |
| Eriksson y cols. (2007) RE-NOVATE (dabigatrán vs. enoxaparina) | 0,3 vs. 0,0 | 0,3 vs. 0,3 | 3,1 (2,0-4,2) vs. 3,9 (2,7-5,2) p = 0,33 | 2,0 (1,3-3,0) vs. 1,6 (0,9-2,5) | 4,6 vs. 6,3 | 4,2 vs. 3,5 |
| Eriksson y cols. (2008) Record1 (rivaroxabán vs. enoxaparina) | 0,3 (0,1-0,6) vs. 0,3 (0,1-0,7), p = 1,00 | 0,3 (0,1-0,6) vs. 0,1 (< 0,1-0,4) p = 0,37 | 0,2 (0,01-0,06) vs. 2,0 (1,4-2,8), p < 0,001 | 0,3 vs. 0,1, p = 0,18 | 0,8 (0,4-1,3) vs. 3,4 (2,6-4,4) p < 0,001 | 0,3 vs. 0,1 p = 0,18 |
| Kanan y cols. (2008) (rivaroxabán vs. enoxaparina) | - | - | - | - | 9,0 vs. 6,0 p > 0,05 | - |
| Lassen y cols. (2008) Record3 (rivaroxabán vs. enoxaparina) | 0,0 (0,0-0,5) vs. 0,2 (0,02-0,8) p = 0,23 | 0,0 (0,0-0,3) vs. 0,5 (0,1-1,2) p = 0,06 | 1,0 (0,5-1,9) vs. 2,6 (1,7-3,8) p = 0,01 | 0,6 (0,2-1,2) vs. 0,5 (0,2-1,1) p = 0,77 | 9,6 (7,7-11,8) vs. 18,2 (15,7-20,9) p < 0,001 | 4,3 (3,3-5,6) vs. 4,4 (3,3-5,7) |
| Grinsberg y cols. (2009) RE-MOBILIZE (dabigatrán vs. enoxaparina) | 0,2 vs. 0,0 | 1,0 vs. 0,8 | - | 0,6 vs. 1,4 p > 0,05 | 29,9 vs. 24,6 | 2,7 vs. 2,4 |
| Turpie y cols. (2009) Record4 (rivaroxabán vs. enoxaparina) | 0,2 vs. 0,3 | 0,4 vs. 0,8 | 1,2 vs. 2,0 p = 0,12 | 0,7 (0,3-1,2) vs. 0,3 (0,1-0,7) p = 0,11 | 6,3 vs. 9,0 | 10,2 vs. 9,2 |

En resumen, los participantes incluidos en el análisis fueron: 1) Participantes aleatorizados, en todos los brazos: 19 444; 2) Participantes evaluables (desenlaces de sangrado): 15 337; 3) Participantes evaluables (desenlaces de eficacia): 11 549.

Desenlaces

Cuando se encontró heterogeneidad, un modelo de efectos aleatorios fue realizado.

Muerte. Tres experimentos compararon mortalidad entre rivaroxabán y enoxaparina. El resultado combinado favorece al rivaroxabán (OR: 0,7; IC 95 %: 0,3-1,9), sin ser estadísticamente significativo. Tres experimentos compararon mortalidad entre dabigatrán y enoxaparina. En contraste, dabigatrán mostró aumento en la mortalidad (OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), nuevamente sin ser estadísticamente significativo (figura 1).

Embolia pulmonar. Para embolia pulmonar, los tres experimentos que comparan rivaroxabán y enoxaparina

muestran un resultado combinado a favor de rivaroxabán (OR: 0,5; IC 95 %: 0,2-1,2), sin ser estadísticamente significativo. Los tres experimentos que comparan dabigatrán y enoxaparina tuvieron un resultado combinado con aumento de la embolia pulmonar con dabigatrán (OR: 1,3; IC 95 %: 0,5-3,0), nuevamente sin ser estadísticamente significativo (figura 2).

Tromboembolismo venoso. En el resultado combinado de los tres experimentos clínicos que comparan rivaroxabán y enoxaparina para TEV se favorece al rivaroxabán (OR: 0,3; IC 95 %: 0,1-0,8), esta vez con una diferencia estadísticamente significativa, como se ve en la figura 3a. En contraste, para dabigatrán en comparación con enoxaparina, en dos experimentos clínicos se evidenció aumento en el TEV en el resultado combinado (OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), nuevamente sin ser estadísticamente significativo, como se ve en la figura 3b. La heterogeneidad existente en la comparación entre rivaroxabán y enoxaparina se explica en las diferencias en los intervalos de confianza entre los estudios, especialmente entre RECORD1 y los otros dos.

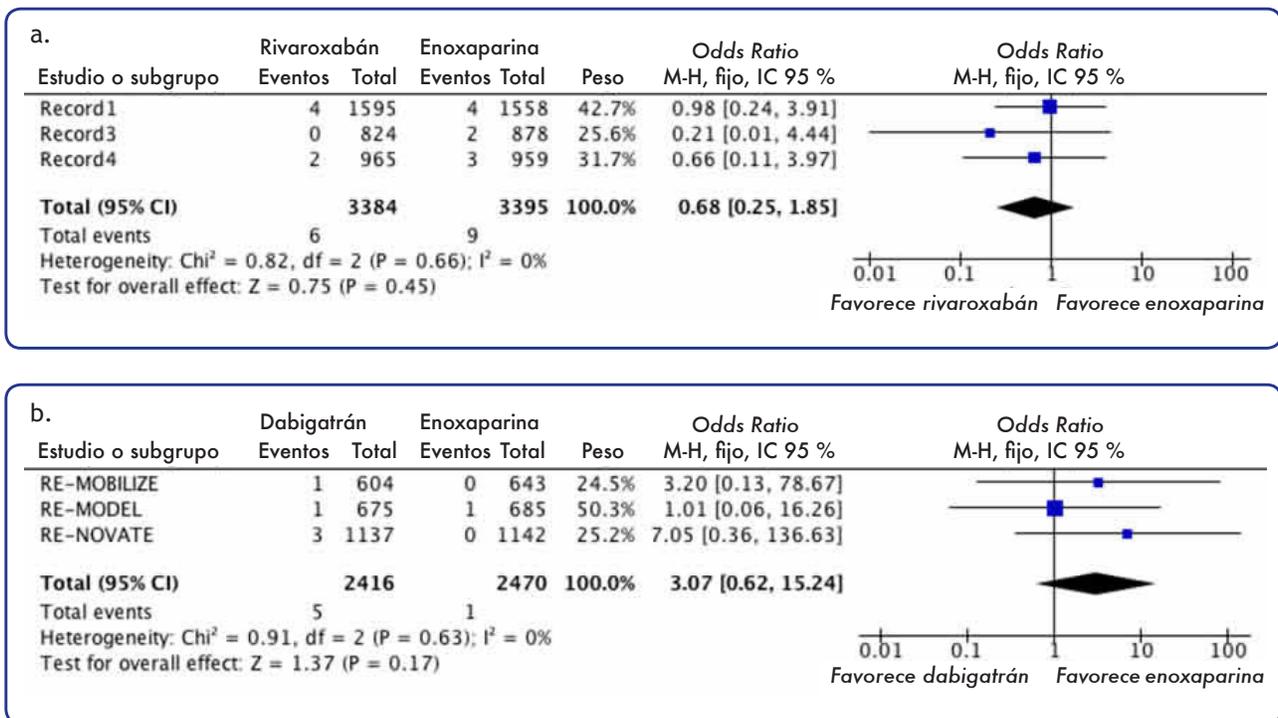


Figura 1. Gráficos Forest para el desenlace muerte. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina.

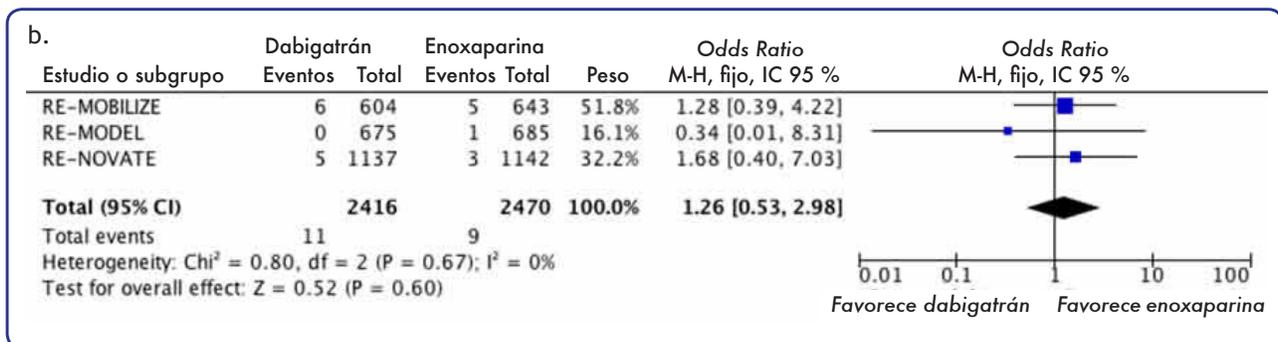
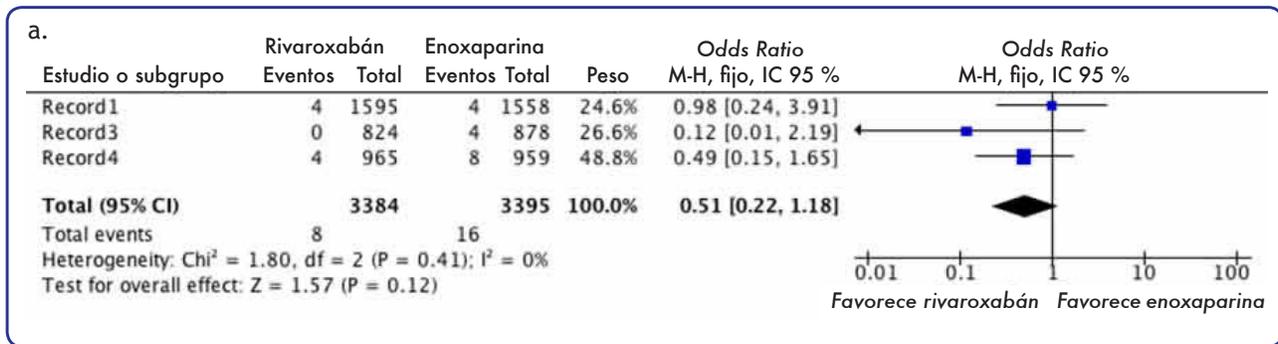


Figura 2. Gráficos Forest para el desenlace embolia pulmonar. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina.

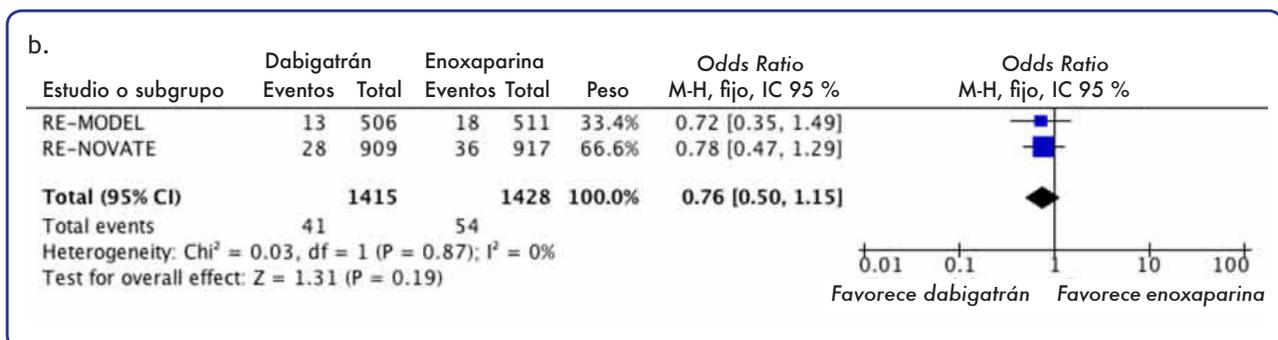
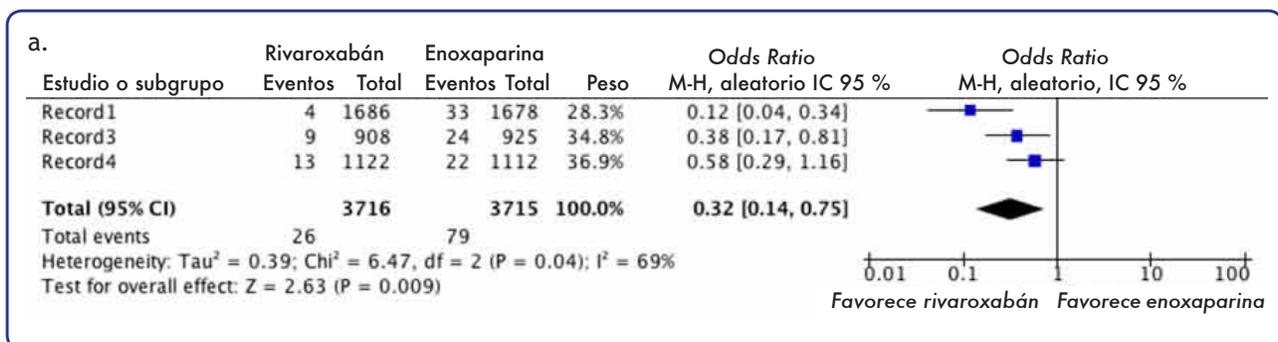


Figura 3. Gráficos Forest para el desenlace tromboembolismo venoso. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. Dada la heterogeneidad, se realizó un modelo de efectos aleatorios. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina.

Sangrado mayor. Tres estudios comparaban sangrado mayor entre rivaroxabán y enoxaparina. Como lo muestra la figura 4a, el resultado combinado favorece a la enoxaparina (OR: 1,9; IC 95 %: 1,0-3,9), con un resultado en el límite, que no es estadísticamente significativo. Por otro lado, en la figura 4b se puede ver el resultado combinado de los tres estudios entre dabigatrán y enoxaparina que favorece nuevamente a la enoxaparina por un pequeño margen (OR: 1,1; IC 95 %: 0,7-1,7), sin ser estadísticamente significativo.

Trombosis venosa profunda. Cuatro experimentos comparaban TVP entre rivaroxabán y enoxaparina. El resultado combinado muestra al rivaroxabán como protector (OR: 0,5; IC 95 %: 0,3-0,8), sin que sea estadísticamente significativo (figura 5a). En los tres experimentos que comparaban dabigatrán y enoxaparina no se encontraron diferencias para TVP (OR: 1,0; IC 95 %: 0,8-1,4) (figura 5b).

La heterogeneidad entre los estudios que comparan rivaroxabán y enoxaparina para este desenlace no se explica

por la inclusión de la pequeña muestra del estudio de Kanan y cols. De hecho, se recalculó el resultado combinado sin ese estudio (figura 5c) y la heterogeneidad aumentó de 74 % a 81 %, sin otros cambios importantes (OR: 0,4; IC 95 %: 0,3-0,7).

La heterogeneidad se explica por las diferencias en los intervalos de confianza entre los estudios que, a pesar de ir en la misma dirección (excepto para el estudio de Kanan y cols.), son diferentes. En el caso de la heterogeneidad entre dabigatrán y enoxaparina, la cosa es más evidente, ya que de los tres estudios uno favorece a dabigatrán, otro a enoxaparina y el otro es cercano a 1,0.

Sangrado menor. En los tres experimentos que comparaban sangrado menor entre rivaroxabán y enoxaparina el resultado combinado favorece a enoxaparina como protector (OR: 1,1; IC 95 %: 0,9-1,2), sin ser estadísticamente significativo. Los tres experimentos que comparan dabigatrán con enoxaparina también favorecen a enoxaparina (OR: 1,2; IC 95 %: 0,9-1,5), sin ser estadísticamente significativo (figura 6).

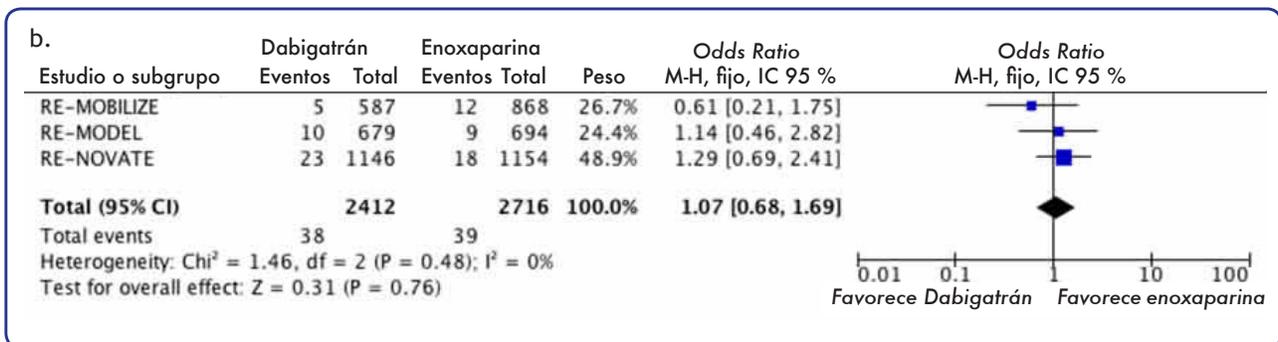
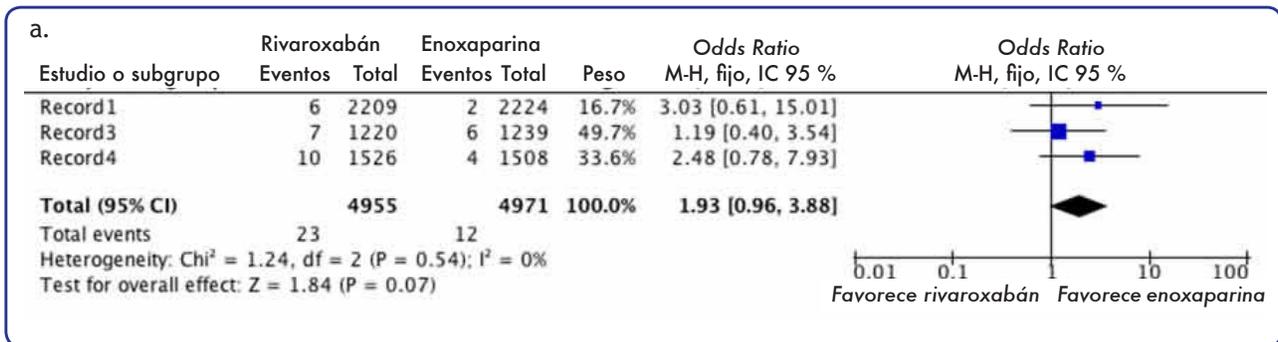


Figura 4. Gráficos Forest para el desenlace sangrado mayor. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina.

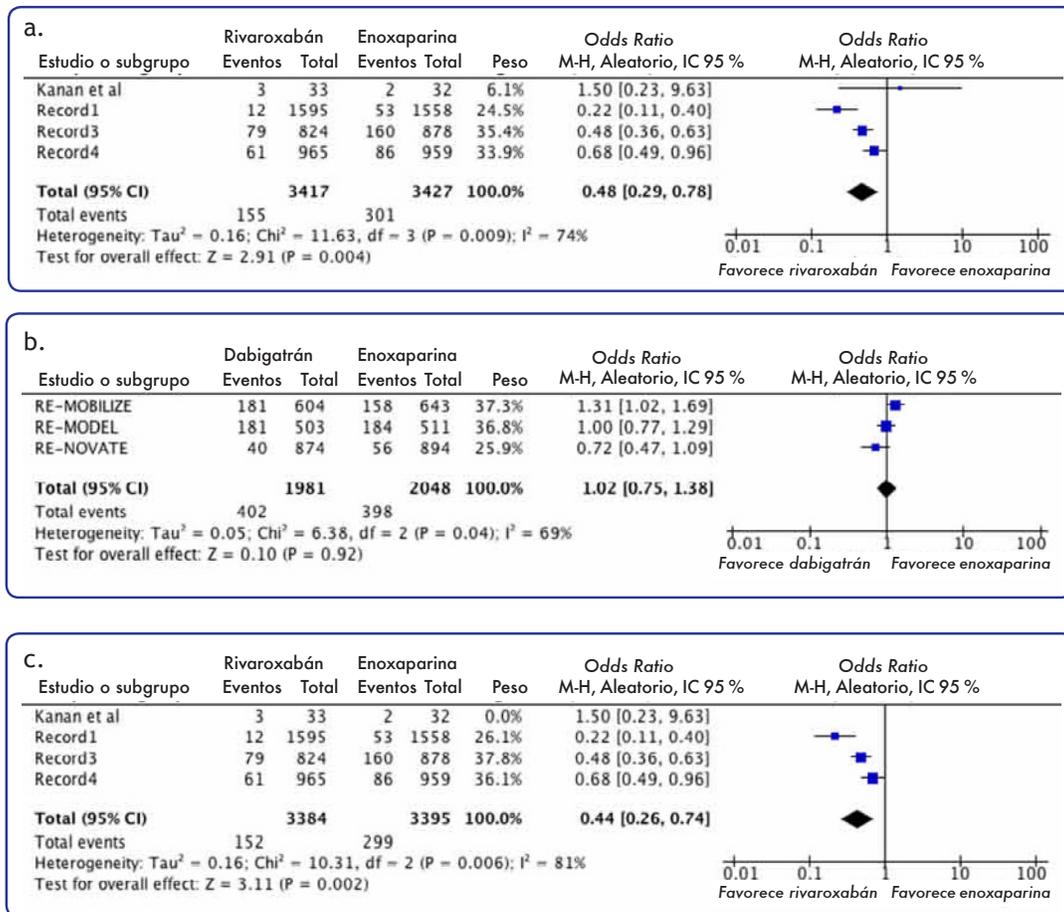


Figura 5. Gráficos Forest para el desenlace trombosis venosa profunda. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina. c) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina excluyendo el estudio de Kanan y cols. Dada la heterogeneidad, se realizaron modelos de efectos aleatorios.

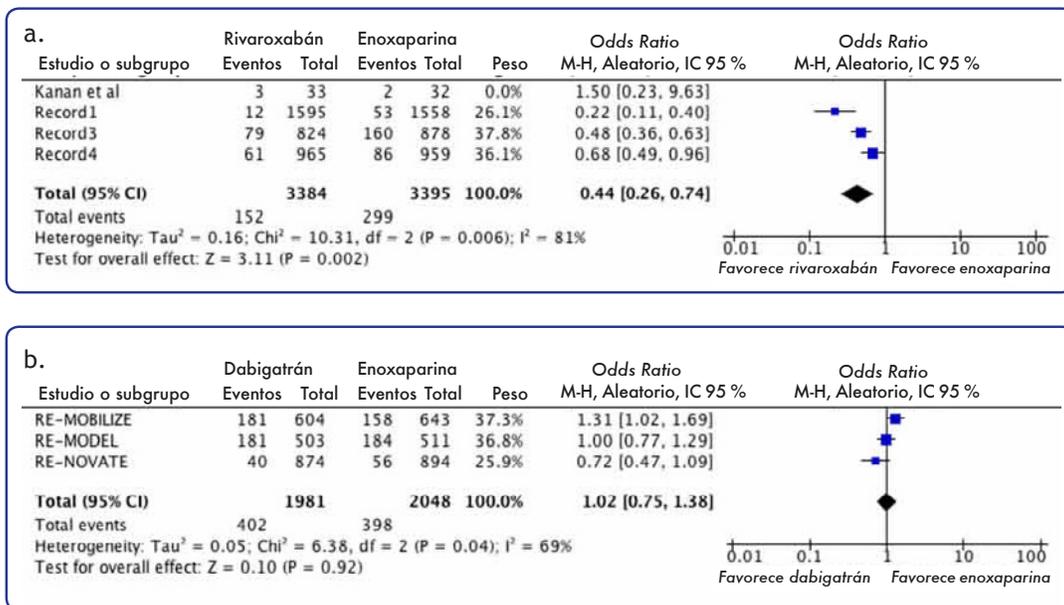


Figura 6. Gráficos Forest para el desenlace sangrado menor. a) Comparación entre rivaroxabán y enoxaparina. b) Comparación entre dabigatrán y enoxaparina.

Discusión

Cuando se comparó con enoxaparina, rivaroxabán parece más efectivo que dabigatrán en muerte (OR: 0,7; IC 95 %: 0,3-1,9 vs. OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), embolia pulmonar (OR: 0,5; IC 95 %: 0,2-1,2 vs. OR: 1,3; IC 95 %: 0,5-3,0), tromboembolismo venoso (OR: 0,3; IC 95 %: 0,1-0,8 vs. OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2) y trombosis venosa profunda (OR: 0,5; IC 95 %: 0,3-1,8 vs. OR: 1,0; IC 95 %: 0,8-1,4); pero resulta menos efectivo en cuanto a sangrado mayor (OR: 1,9; IC 95 %: 1,0-3,9 vs. OR: 1,1; IC 95 %: 0,7-1,7) y sangrado menor (OR: 1,1; IC 95 %: 0,9-1,2 vs. OR: 1,2; IC 95 %: 0,9-1,5).

Como se puede ver, solo para dos desenlaces –tromboembolismo venoso y trombosis venosa profunda– se encontró entre rivaroxabán y enoxaparina un resultado combinado estadísticamente significativo en el metanálisis, favoreciendo a rivaroxabán. No hubo resultados estadísticamente significativos para muerte o embolia pulmonar. VTE y TVP no tienen la misma severidad clínica que la embolia pulmonar o la muerte, las cuales tendrían una repercusión más importante. Sin embargo, la tendencia de los resultados muestra diferencias: muerte (OR: 0,7; IC 95 %: 0,3-1,9 vs. OR: 3,1; IC 95 %: 0,6-15,2), embolia pulmonar (OR: 0,5; IC 95 %: 0,2-1,2 vs. OR: 1,3; IC 95 %: 0,5-3,0), donde el OR del rivaroxabán se aleja de 1,0 como factor protector y el dabigatrán como factor de riesgo por encima de 1,0 en comparación a la enoxaparina; parece que sí hubiera una diferencia entre los tratamientos, pero no lo suficiente como para ser estadísticamente significativa con el tamaño de la muestra actual.

Es importante mencionar que el número total de muertes fue muy bajo para todos los tratamientos. En los estudios que comparaban rivaroxabán y enoxaparina murieron 6 de 3384 y 9 de 3395 pacientes, respectivamente. En los de dabigatrán y enoxaparina, murieron 5 de 2416 y 1 de 2470. Con tan baja incidencia de presentación es muy difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Por lo tanto, a partir de la evidencia actual, rivaroxabán es mejor que la enoxaparina para prevenir tromboembolismo venoso y trombosis venosa profunda, mientras que dabigatrán es tan bueno como la enoxaparina.

Para los desenlaces de seguridad –sangrado mayor y menor– no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos. Sin embargo, tanto rivaroxabán (OR: 1,9; IC 95 %: 1,0-3,9) como dabigatrán (OR: 1,1; IC 95 %: 0,7-1,7) tienen un OR mayor de 1,0, especialmente rivaroxabán, cuyo intervalo de confianza está en el límite de

lo estadísticamente significativo para aumentar el riesgo de sangrado. Muy probablemente con una muestra de mayor tamaño la diferencia estadística sería evidente. Sin embargo, de haberla, sería una diferencia muy pequeña para no ser detectada por una muestra de 9 926 participantes evaluados para ese desenlace.

En cuanto a la validez externa de este metanálisis, la mayoría de los estudios incluidos son multinacionales y tienen participantes de los 5 continentes, lo cual favorece la generalización de los resultados para cualquier persona en el planeta. Sin embargo, dado el alto costo de la artroplastia de cadera y rodilla, en algunos países solo podrían tener acceso a este procedimiento las clases más favorecidas.

En cuanto a la validez interna y la calidad de la evidencia, el estudio describe en detalle la metodología de búsqueda de las publicaciones de interés, con una probabilidad muy baja de no haber encontrado un estudio que cumpliera los criterios de selección. Todos los estudios incluidos son aleatorizados y doble ciegos y solo el más pequeño –el de Kanan y cols.– no menciona una descripción detallada de la aleatorización. Se considera que la validez interna y la calidad de la evidencia es de muy alta calidad, con una muy baja probabilidad de sesgo, azar o factores de confusión.

El sesgo de publicación puede estar presente. Podría haber más estudios pequeños e independientes como el de Kanan y cols., en los cuales los autores no evaluaron todos los desenlaces o, como en este caso, en los que la diferencia entre tratamientos no fue estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra. Cuando no se encuentran diferencias significativas, los investigadores tienen un menor interés en publicar sus resultados. Si estos estudios fueran publicados, sumarían entre todos un efecto mayor. Para corregir este sesgo sería necesario contactar a todos los ortopedistas que trabajan en artroplastia en el mundo, para conocer si tienen un estudio sin publicar. Es obviamente impráctico y muy difícil.

Los desenlaces de las artroplastias de cadera y rodilla fueron analizados en conjunto porque no había suficientes estudios para hacerlo por separado. Esto podría alterar los resultados porque la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales y de la enoxaparina podrían ser diferentes entre la artroplastia de cadera y la de rodilla. Sin embargo, solo hay un estudio en el que para las rodillas el resultado era contrario al de las caderas. Esto ocurre con dabigatrán y enoxaparina para trombosis venosa profunda, en el que los estudios de rodilla RE-MOBILIZE y RE-MODEL favorecían a la enoxaparina

con un OR cercano a 1, mientras que RE-NOVATE favorecía al dabigatrán. Esto se presentó en este único caso y por eso no se consideró un sesgo importante.

Conclusión

Se puede concluir que rivaroxabán es superior a enoxaparina en artroplastia de cadera y rodilla. Eso es cierto, de forma estadísticamente significativa, para TEV y TVP, y es solo una tendencia para muerte y EP, donde se necesita un mayor tamaño de la muestra para tener un resultado combinado que pueda confirmar esa diferencia. Por otro lado, aunque en sangrado mayor y menor tampoco hay un resultado estadísticamente significativo, un mayor tamaño de muestra podría confirmar la tendencia que tiene rivaroxabán de mayor riesgo de sangrado que la enoxaparina, lo cual tiene sentido porque si muestra una posible mayor efectividad como anticoagulante también podría tener más riesgo de sangrado.

Dabigatrán no es superior a la enoxaparina y aunque la tendencia sugiere que podría ser inferior a la misma, solo se puede afirmar que estadísticamente no es inferior a esta.

Hacer una comparación indirecta dada la evidencia entre dabigatrán y rivaroxabán sería un error ya que no es posible. Esta comparación todavía no existe en la literatura y sería necesario un estudio cabeza a cabeza entre estos medicamentos para poder concluir acerca de la eficacia y seguridad. Por ahora, al compararlos frente a enoxaparina, rivaroxabán parece ser mejor al dabigatrán.

Referencias bibliográficas

- Vaccaro AR. Orthopaedic knowledge update. Rosemont, IL, USA: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2005.
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 81-8.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
- Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz RL. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2764-80.
- Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta III P, Haralson RH, Watters WC. AAOS clinical practice guideline summary: prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 183-96.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-4.
- Kakkar VV. Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism, rationale and results. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 33(1): 87-96.
- Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
- 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(26): 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(9632): 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(26): 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(9676): 1673-80.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24(1): 1-9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11): 2178-85.
- Kanan PS, Schwartsmann CR, Boschin LC, Conrad S, Silva MF. Comparative study between rivaroxaban and enoxaparin in deep venous thromboembolism prophylaxis in patients submitted to total hip arthroplasty. *Rev Bras Ortop* 2008; 43(8): 319-28.
- Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kalebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004; 2(9): 1573-80.
- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3(1): 103-11.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Niek van Dijk C, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-5.