

## EFICACIA DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y ENOXAPARINA PARA LA TROMBOPROXILAXIS EN ARTROPLASTÍA DE CADERA Y RODILLA.

Dr. Jesús Porras Colón<sup>1</sup>

Dra. Desirée Sáenz Campos<sup>2</sup>

1. Médico Asistente. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Dirección Farmacoepidemiología.
2. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Dirección de Farmacoepidemiología, Caja Costarricense de Seguro Social; Catedrática de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

### CORRESPONDENCIA

Dr. Jesús Porras Colón, dr.porrascalon@gmail.com / jrporrasc@ccss.sa.cr

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Declaramos no tener conflictos de interés en la realización de este artículo.

### RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes sometidos a artroplastias de cadera y rodilla tienen una incidencia importante de TVP y TEP por lo que el rol la profilaxis tromboembólica es vital en este tipo de pacientes. **Métodos:** Búsqueda por vía electrónica en sistemas secundarios de información científica y análisis de fuentes primarias, con énfasis en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia y seguridad del uso de los nuevos anticoagulantes orales para profilaxis de TVP y TEP en pacientes sometidos a artroplastías de cadera y rodilla. **Resultados:** En general, un efecto significativo a favor de los nuevos anticoagulantes fue encontrado para los resultados de eficacia primaria obteniendo los mejores efectos se obtuvieron con rivaroxaban. En un metanálisis la hemorragia mayor (RR 1,04, IC 0,74-1,46 95%) y hemorragia clínicamente relevante (RR 1.03, IC 95% 0,88 a 1,21) fue similar con los nuevos anticoagulantes y con enoxaparina. En una revisión sistemática rivaroxaban mostró una tendencia hacia los mayores episodios hemorrágicos (RR= 1.88, IC95% 0.92 a 3.82). En otro metanálisis rivaroxaban se asoció con un número significativamente menor de eventos de TEV y de mortalidad por cualquier causa [9244 pacientes, RR= 0,56, IC95% 0,39 a 0,80] y una incidencia similar de casos de sangrado (eventos de sangrado mayor: 13.384 pacientes, RR= 1.65, IC95% 0,93 a 2,93; eventos de hemorragia no mayor clínicamente relevante: 13.384 pacientes, RR= 1.21, IC95% 0,98-1,50; total de hemorragias: 13.384 pacientes, RR= 1.10, IC95% 0.97 a 1.24). CHEST en 2012 emitió recomendaciones para los pacientes sometidos a artroplastías de cadera y rodilla, con un nivel de evidencia IB incluyen ya a: Apixaban, Dabigatran y Rivaroxaban.

Se aplicó un instrumento de ponderación de medicamentos, rivaroxaban obtuvo mejor resultado que enoxaparina por tener mejor eficacia, cumplimiento de tratamiento y costo/efectividad, pese a esto rivaroxaban tiene un mayor riesgo de sangrado clínicamente relevante, por lo que la enoxaparina le supera al considerar la relación beneficio/riesgo a favor

del paciente y es necesario esperar más información sobre la seguridad del medicamento. **Conclusión:** la información es consistente para sugerir que la enoxaparina sigue siendo el medicamento de elección para la tromboprofilaxis de la TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla. A pesar de la limitación en la información actual sobre la seguridad y eficacia de estos novedosos agentes, es razonable considerar el rivaroxaban como una alternativa ante una situación excepcional de imposibilidad de uso de enoxaparina.

## **PALABRAS CLAVE**

Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar.

## **ABREVIATURAS**

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Trombosis venosa profunda (TVP).

Tromboembolismo pulmonar (TEP).

Tromboembolismo venoso (TEV).

## **INTRODUCCIÓN**

En los pacientes sometidos a una artroplastía de cadera o de rodilla, la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) alcanza el 40 – 60% (1,2) y la prevalencia de la TVP proximal es mayor con el procedimiento realizado en la cadera en relación con la rodilla. El proceso se torna sintomático cuando se acompaña de oclusión venosa completa (*plegmasia alba dolens* o *cerulea dolens*), poniendo en peligro la viabilidad de la extremidad o exponiendo al paciente a un riesgo vital cuando se presenta el tromboembolismo pulmonar (TEP). Por lo anterior, para pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos mayores la profilaxis es indispensable y la intervención aceptada para prevenir tales eventos y, precisamente, con una ventaja adicional de minimizar los riesgos de sangrado trans y postoperatorios, consiste en la aplicación de enoxaparina por vía subcutánea con una dosis promedio de 40 mg/día<sup>3</sup>.

Según Bauer y Cohen, la prevalencia global de TVP sin profilaxis tras las artroplastías de cadera se estima en un 42 – 57% y la de embolia pulmonar alcanza del 0.9 al 28%<sup>3,4</sup>. Otros autores como Eikelboom y Geerts informan que la prevalencia global de TVP sin profilaxis por artroplastía de rodilla se estima en un 41 – 85% y la del embolismo pulmonar entre el 1.5 y 10% de los casos<sup>5,6</sup>.

El impacto de la profilaxis con enoxaparina en este escenario clínico ha sido reconocido por la mayoría de los cirujanos ortopédicos. La gran mayoría de los especialistas aplican las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (sobre todo la enoxaparina) como una intervención profiláctica consolidada, tras más de 20 años de análisis costo/efectividad y riesgo/beneficio. Efectivamente, la profilaxis en procedimientos ortopédicos con HBPM ha demostrado ser segura y efectiva en la práctica clínica, disminuye considerablemente la prevalencia de TVP sintomático proximal a los 10 días tras el acto quirúrgico a menos de 0.8% y baja a 0.35% la aparición de TEP. Evidentemente, lo anterior implica una reducción significativa con respecto a las tasas sin profilaxis.

Las guías basadas en evidencia actuales, como CHEST 2012<sup>7</sup>, indican con un nivel de evidencia IB que la profilaxis con enoxaparina debe durar entre 10 y 14 días. No se ha encontrado información de alta calidad que recomiende el uso por más de 35 días para atender casos excepcionales. Alternativamente, el riesgo absoluto de sangrados clínicos significativos recibiendo HBPM es de apenas un 1 – 2%.

Por otra parte, el progreso de la farmacología en búsqueda del anticoagulante ideal ha propiciado la aparición de medicamentos nuevos. Entre las diversas opciones, la apuesta más importante por parte de la industria farmacéutica parece ser los nuevos anticoagulantes para administración oral: dabigatran, rivaroxaban y apixaban. En general, frente a la warfarina y a la enoxaparina se plantea como ventajas el uso por vía oral y que tienen un inicio de actividad más rápido, una diana específica y directa a nivel anti-Xa o anti – IIa, el uso a dosis fijas, el monitoreo innecesario y unas pocas interacciones.

Ante la disposición de nuevas opciones para tromboproxilaxis, con el fin de realizar una evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, en comparación con enoxaparina, para la profilaxis de eventos tromboembólicos en paciente sometidos a procedimientos ortopédicos mayores, se procedió a realizar una revisión y análisis crítico de la información disponible de la mejor calidad, sobre la eficacia y seguridad de esos medicamentos nuevos.

## **METODOLOGÍA**

Búsqueda por vía electrónica en sistemas secundarios de información científica y análisis de fuentes primarias, con énfasis en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia y seguridad del uso de los nuevos anticoagulantes orales para profilaxis de TVP y TEP en pacientes sometidos a artroplastías de cadera y rodilla.

Por vía electrónica y mediante los sistemas secundarios de información científica se realizó una búsqueda dirigida y selectiva de la información, con énfasis en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), sin restricciones de lenguaje con los siguientes buscadores: MEDLINE, PUBMED, EMBASE, Tripdatabase, The Cochrane Library, DYNAMED y UPTODATE. Se buscó bajo los siguientes términos en diferentes idiomas: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, artroplastia de rodilla, artroplastia de cadera, profilaxis tromboembolismo, enoxaparina y tromboproxilaxis de artroplastias.

Se recopiló y analizó la información comparativa provista por fuentes terciarias, con énfasis en revisiones sistemáticas con metanálisis, así como de fuentes primarias en forma de ECAs, al considerar la enoxaparina como referente de comparación para el análisis de la información sobre eficacia y seguridad en la profilaxis de la TVP. De forma adicional, se amplió el análisis a la información provista por guías clínicas de tratamiento *basadas en evidencias*.

También, por vía electrónica se accedió a la información provista los organismos regulatorios de referencia internacional (Agencia Europea de Medicamentos EMA; Food and Drug Administration FDA) para documentar las indicaciones oficiales de cada medicamento, como referente para uso clínico.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La enoxaparina por vía subcutánea (SC) en la actualidad, constituye el “*gold standard*” para los estudios comparativos y el análisis de la información sobre eficacia y seguridad de los anticoagulantes para la profilaxis de la TVP. Este medicamento, tiene indicación oficial para la profilaxis *en pacientes que pueden desarrollar embolismo pulmonar*, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal que tienen riesgo para desarrollar complicaciones tromboembólicas, en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera durante y después de la hospitalización y en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla; asimismo, para los pacientes con morbilidad médica que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una restricción severa de la movilidad durante la enfermedad<sup>8</sup>.

Los anticoagulantes nuevos que ya se han comercializado para uso clínico a nivel mundial son dabigatran, rivaroxaban y apixaban, todos para administración por vía oral. Algunas características de estos medicamentos se muestran en la tabla 1.

Con base en la información disponible, se tiene que **dabigatran**, con marca Pradaxa® está inscrito en la EMA con indicación para *la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos*<sup>8</sup>. Alternativamente, en la FDA no se anota indicación oficial para la profilaxis de eventos TVP y TEP sino que se indica para los pacientes con fibrilación atrial<sup>9</sup>.

En relación con el **rivaroxaban**, con marca Xarelto®, en la EMA está registrado pero no se anota indicación oficial para la profilaxis de eventos TVP y TEP; solo tiene indicación oficial para el uso junto con antiagregantes plaquetarios tras síndromes coronarios agudos<sup>11</sup>. Mientras que en la FDA, el rivaroxaban tiene indicación oficial para *la reducción del riesgo de recurrencia de la TVP y de la TEP, así como para la profilaxis de la TVP, que puede llevar a TEP en pacientes bajo cirugía de reemplazo de rodilla o cadera*, además de la fibrilación atrial no valvular<sup>12</sup>.

Para el medicamento **apixaban**, registrado con la marca Eliquis®, la EMA lo tiene con indicación oficial para *la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla* junto con el uso para la fibrilación atrial<sup>13</sup>. Por su parte, la FDA solo indica el uso en fibrilación auricular no valvular<sup>14</sup>. A la fecha, aún este medicamento no está disponible en Costa Rica.

**Tabla 1. Características de los anticoagulantes orales y de la enoxaparina para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP).**

|  | Rivaroxaban         | Apixaban  | Dabigatran           | Enoxaparina      |
|--|---------------------|---|----------------------|------------------|
| Profilaxis de TVP por artroplastía de rodilla y cadera.      | <b>X</b>            | <b>X</b>  | <b>X</b>             | <b>X</b>         |
| Profilaxis de TVP en pacientes de cirugía general.           |                     |   |                      | <b>X</b>         |
| Profilaxis de TVP en pacientes inmovilizados por enfermedad. |                     |   |                      | <b>X</b>         |
| Sitio de acción  | <b>Xa</b>           | <b>Ila</b>  | <b>Ila</b>           | <b>Ila- Xa</b>   |
| Inicio del efecto  | <b>2- 4 horas</b>   | <b>1-3 horas</b>  | <b>2 horas</b>       | <b>3-5 horas</b> |
| Eliminación renal  | <b>66 %</b>         | <b>25 %</b>   | <b>80 %</b>          | <b>40 %</b>      |
| Vida media   | <b>9-13 horas</b>   | <b>8-15 horas</b>   | <b>12-14 horas</b>   | <b>12 horas</b>  |
| Dosis para profilaxis  | <b>10 mg día VO</b> | <b>220 mg día VO<br/>2 tabletas de<br/>110mg/día o 150<br/>mg/día</b> | <b>2.5 mg BID VO</b> | <b>40 mg SC</b>  |

### 1. Información científica provista por fuentes terciarias-revisiones sistemáticas

La revisión sistemática con metanálisis de Gomez-Outes y cols<sup>15</sup> presenta una comparación entre los 4 medicamentos en pacientes sometidos al reemplazo total de cadera o rodilla; incluyó 16 ECAs, 15 de los 16 eran estudios a doble ciego, 8 estudios de artroplastias de rodilla y 8 de cadera; con 36,149 personas: 19,481 con el nuevo anticoagulante y 16,668 controles; el tratamiento en 4 estudios con dabigatran, 8 con rivaroxaban y 4 con apixaban (cuadro 1). En relación con la profilaxis usando enoxaparina 40 mg/día o 30 mg/12 SC, el riesgo de TEV sintomático fue *significativamente menor* con Rivaroxaban 10 mg/día (riesgo relativo, RR= 0.48, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0.31-0.75), pero resultó similar con Dabigatran 220 mg/día o 150 mg/día (RR= 0.71, IC95% 0.23 a 2.12) y Apixaban 2,5 mg c/12 horas (5 mg/día) (RR= 0.82, IC95% 0.41 a 1.64). También, respecto de la enoxaparina, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue *significativamente mayor* con rivaroxaban (RR= 1.25, IC95% 1.05 a 1.49), similar con dabigatran (RR= 1,12, IC95% 0,94 a 1,35) y *significativamente menor* con apixaban (RR= 0.82, IC95% 0.69 a 0.98). Sin embargo, cabe señalar que este menor sangrado se registró en pacientes sometidos a la cirugía de rodilla (RR=0.71, IC95% 0.75 a 0.91) pero no con la cirugía de cadera. Los tratamientos no difieren en los criterios de valoración clínica como punto final neto en comparaciones directas o indirectas. Otras comparaciones

directas e indirectas *no* mostraron diferencias absolutas en los eventos/1000 pacientes tratados; con dos excepciones, rivaroxaban produjo un *mayor* sangrado clínicamente relevante que apixaban (diferencia de riesgo, DR=18, IC95% 7 a 28) mientras que éste último produjo un *menor* sangrado que dabigatran (DR=13, IC95% -24 a -2). Los autores concluyeron que la mayor eficacia de los nuevos anticoagulantes fue, en general, asociada con una mayor tendencia a la hemorragia; asimismo, que los nuevos anticoagulantes no muestran diferencias significativas de la eficacia y la seguridad entre ellos.

Otra revisión, de Yong y colaboradores con metanálisis<sup>16</sup> incluyó 8 ECAs a doble ciego con 15.586 adultos; compararon rivaroxaban 10 mg/día con enoxaparina 40 mg SC día o 30 mg BID SC, en pacientes sometidos a artroplastias de rodilla(3 ECAs) y cadera (5 ECAs). En comparación con enoxaparina, la tromboproxilaxis con rivaroxaban se asoció con un número *significativamente menor* de eventos de TEV y de mortalidad por cualquier causa [9244 pacientes, RR= 0,56, IC95% 0,39 a 0,80] y una incidencia similar de casos de sangrado (eventos de sangrado mayor: 13.384 pacientes, RR= 1.65, IC95% 0,93 a 2,93; eventos de hemorragia no mayor clínicamente relevante: 13.384 pacientes, RR= 1.21, IC95% 0,98-1,50; total de hemorragias: 13.384 pacientes, RR= 1.10, IC95% 0.97 a 1.24). Los autores concluyeron que rivaroxaban fue más eficaz que la enoxaparina usando la dosis recomendada y tenía un parecido perfil de seguridad para la tromboproxilaxis después de artroplastia de cadera y rodilla.

**Tabla 1. Relación de los resultados obtenidos de 16 ECAs sobre la profilaxis para TVP y TEV con la administración de enoxaparina o nuevos anticoagulantes orales (modificado de referencia 15).**

| <b>Tromboembolismo Venoso Sintomático</b> |              |             |                        |          |            |
|---|--------------|-------------|------------------------|----------|------------|
| Dabigatran:                               | Antic/ nuevo | Enoxaparina | Riesgo Relativo(95%IC) | Peso (%) | Valor de P |
| Cadera                                    | 23/3367      | 10/2181     | 0.78 (0.05 to 12.35)   | 42.5     | 0.83       |
| Rodilla                                   | 25/3141      | 19/1575     | 0.56 (0.16 to 1.98)    | 57.5     |            |
| <b>Rivaroxaban:</b>                       |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 11/3888      | 27/3990     | 0.52 (0.18 to 1.45)    | 35.6     | 0.93       |
| Rodilla                                   | 21/2940      | 44/2946     | 0.49 (0.29 to 0.83)    | 64.4     |            |
| <b>Apixaban:</b>                          |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 4/2708       | 10/2699     | 0.40 (0.13 to 1.27)    | 23       | 0.14       |
| Rodilla                                   | 28/3437      | 23/3277     | 1.08 (0.56 to 2.06)    | 77       |            |
| <b>Sangrado Clínicamente Relevante</b>    |              |             |                        |          |            |
| <b>Dabigatran:</b>                        |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 178/3367     | 87/2181     | 1.22 (0.95 to 1.58)    | 51.8     | 0.36       |
| Rodilla                                   | 162/3141     | 79/1575     | 1.01 (0.74 to 1.39)    | 48.2     |            |
| <b>Rivaroxaban:</b>                       |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 186/3888     | 152/3990    | 1.25 (0.90 to 1.75)    | 59.6     | 0.90       |
| Rodilla                                   | 123/2940     | 96/2946     | 1.29 (0.99 to 1.67)    | 40.4     |            |
| <b>Apixaban:</b>                          |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 131/2708     | 138/2699    | 0.95 (0.75 to 1.19)    | 52.2     | 0.09       |
| Rodilla                                   | 103/3437     | 143/3277    | 0.71 (0.55 to 0.91)    | 47.8     |            |
| <b>Punto Final Clínico Neto</b>           |              |             |                        |          |            |
| <b>Dabigatran:</b>                        |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 81/3367      | 38/2181     | 1.26 (0.80 to 1.98)    | 49.3     | 0.06       |
| Rodilla                                   | 58/3141      | 41/1575     | 0.71 (0.48 to 1.05)    | 50.7     |            |
| <b>Rivaroxaban:</b>                       |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 86/3888      | 94/3990     | 0.92 (0.60 to 1.41)    | 53.2     | 0.76       |
| Rodilla                                   | 71/2940      | 84/2946     | 0.85 (0.60 to 1.19)    | 46.8     |            |
| <b>Apixaban:</b>                          |              |             |                        |          |            |
| Cadera                                    | 29/2708      | 29/2699     | 1.00 (0.60 to 1.66)    | 32.8     | 0.70       |
| Rodilla                                   | 58/3437      | 62/3277     | 0.88 (0.62 to 1.26)    | 67.2     |            |

La revisión sistemática de Nieto y colaboradores<sup>17</sup>, analizó 10 ECAs con 32,144 pacientes, los tratamientos fueron rivaroxaban 10 mg VO, apixaban 2.5 mg VO BID, dabigatran 110 mg o 220 mg VO y enoxaparina 40 mg/d o 30 mg BID SC. Los resultados para evaluar eficacia fueron eventos de TEV total y mortalidad por cualquier causa, TEV mayor y la TVP proximal. Hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos y los subgrupos analizados para los resultados de eficacia. En general, un efecto significativo a favor de los nuevos anticoagulantes fue encontrado para los resultados de eficacia primaria (RR= 0,71, IC del 95% 0.56 a 0.90), TEV mayor (RR 0.59, IC 95% 0,41-0,84) y TVP proximal (RR= 0.51, IC95% 0.35 a 0.76).

En comparación con la enoxaparina 40 mg/d, los mejores efectos se obtuvieron con rivaroxaban (RR= 0.50, IC 95% 0.34-0.73), seguido de apixaban (RR 0,63, IC del 95%: IC 0,36-1,01) y dabigatran (RR 1.02 95% CI 0.86-1.20). La hemorragia mayor (RR 1,04, IC 0,74-1,46 95%) y hemorragia clínicamente relevante (RR 1.03, IC 95% 0,88 a 1,21) fue similar con los nuevos anticoagulantes y con enoxaparina. En el aspecto de seguridad, también rivaroxaban mostró una tendencia hacia los mayores episodios hemorrágicos (RR= 1.88, IC95% 0.92 a 3.82), en tanto que apixaban evidenció una menor tendencia a las hemorragias clínicamente relevantes (RR 0.81, IC 95% 0,64-1,01).

## **2. Información científica provista por guías clínicas basadas en evidencia**

En cuanto a la información provista por las *GUÍAS CLÍNICAS DE TRATAMIENTO BASADAS EN EVIDENCIA* publicadas en CHEST de febrero 2012<sup>7</sup>, se emiten recomendaciones para los pacientes sometidos a artroplastías de cadera y rodilla, con un nivel de evidencia IB recomiendan usar uno de los siguientes tratamientos por al menos 10 a 14 días para la profilaxis:

1. HBPM (Enoxaparina).
2. Fondaparinux.
3. Apixaban.
4. Dabigatran.
5. Rivaroxaban.
6. Warfarina a dosis ajustadas.

7. Aspirina (este medicamento aparece citado en la Guía pero en opinión de los autores de la revisión actual, dado su mecanismo de acción como antiagregante plaquetario, no debería considerarse para tromboprofilaxis de TVP y TEP, excepto como una medicación *de rescate cuando es imposible utilizar todas las alternativas* previamente señaladas).

Para pacientes que son sometidos a cirugía ortopédica mayor, aunque sin evidencia de eficacia y seguridad provista por ECAs, se emite la sugerencia de prolongar la tromboprofilaxis hasta un máximo 35 días de postoperatorio (nivel de evidencia 2B).

Por otra parte, el Instituto Nacional de Excelencia Clínica –NICE- de Reino Unido<sup>18</sup> en su guía sobre el rivaroxaban publicado en el año 2009, plantea que el rivaroxaban 10 mg día tal vez podría ser más eficaz que enoxaparina en prevenir TEV, pero su uso se acompaña de un incremento leve del sangrado mayor. El comité de NICE concluyó que dabigatran, rivaroxaban y enoxaparina tenían costos y beneficios muy similares para la prevención de TEV, por lo que les atribuye un posicionamiento similar para la utilización clínica.

### **3. Evaluación comparativa y ponderación sistemática de medicamentos**

Al considerar que la enoxaparina tiene más de 20 años de uso clínico y que se reconoce a nivel mundial como un medicamento seguro y efectivo para la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de rodilla y cadera, por lo que ocupa un rol terapéutico muy consolidado, el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales ciertamente ofrecen una ventaja clara para su administración y, en consecuencia, anticipar una mayor facilidad para su empleo por parte de los pacientes.

Sin embargo, la evaluación comparativa a partir de información científica disponible debe atender a parámetros objetivos y específicos, por lo que se recurre a la aplicación sistemática de un instrumento ponderativo.

Tal como se muestra en la tabla 2, en el aspecto de eficacia, se le asignan 4 puntos a rivaroxaban debido a que la evidencia sugiere una mejor eficacia sobre los otros agentes. En cuanto a seguridad, la evidencia también sugiere que la enoxaparina sería el agente que produce menos sangrados y además, existe un perfil de seguridad histórico a nivel institucional por el uso de enoxaparina. Con relación a la proyección del

cumplimiento del tratamiento prescrito por parte de los pacientes, la dosis oral única diaria supone ventaja sobre la administración BID o sobre la administración SC. Con relación al costo/beneficio, esto aplica un concepto más integral que supera la consideración del precio directo, la administración SC de enoxaparina conlleva siempre un mayor costo debido a que requiere insumos adicionales, a la administración subcutánea del paciente en forma diaria y al requerimiento de entrenamiento específico para su aplicación como inyectable. El reconocimiento a la posibilidad de uso en otras condiciones clínicas es relevante por lo que se considera en el ítem de otras indicaciones, con una muy reconocida ventaja para la enoxaparina. Finalmente, como se anotó con anterioridad, el apixaban no está disponible en el país a la fecha, lo que implica desventaja para su consideración.

**Tabla 2. Evaluación comparativa entre enoxaparina y nuevos anticoagulantes orales para la tromboprolifaxis en cirugía ortopédica de rodilla y cadera<sup>8,14</sup>.**

| criterio                           | Rango | Dabigatran   | Rivaroxaban   | Apixaban   | Enoxaparina                                       |
|------------------------------------|-------|--|---|--|---|
| <b>Eficacia</b>                    | 1-5   | <b>3</b>   | <b>4</b>  | <b>3</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Seguridad</b>                   | 1-5   | <b>3</b>   | <b>3</b>  | <b>3</b>   | <b>4</b>  |
|                                    |       | No existe antídoto.  | Incidencia de sangrado 7%.  | No existe antídoto   | Ajuste renal y hepático                           |
|                                    |       | No en daño renal o hepático severo.  | No tiene antídoto.  | No en daño renal o hepático severo.  | No hay antídoto.                                  |
|                                    |       | Mayor riesgo de sangrado por amiodarona, quinidina y verapamilo, con ISRS e ISRS+NE. | No recomendado en daño renal o hepático severo.                         | Contiene lactosa.  |   |
|                                    |       | Eficacia puede disminuir con fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.                | Su efecto puede aumentar con fluconazol, eritromicina o claritromicina. | Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de malabsorción de galactosa no deben tomar este medicamento. |   |
| <b>Cumplimiento de tratamiento</b> | 1-3   | <b>3</b>   | <b>3</b>  | <b>2</b>   | <b>2</b>  |
|                                    |       | Dosis única diaria   | Dosis única diaria  | 12 a 24 horas  | Diaria SC   |
| <b>Costo/Beneficio</b>             | 1-3   | <b>1</b>   | <b>3</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  |
| <b>Otras indicaciones</b>          | 1-2   | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>1</b>   | <b>2</b>  |
|                                    |       | ACFA   | ACFA<br>IAMEST  | ACFA   | ACFA<br>Angor inestable<br>IAM s/onda Q<br>IAMEST |
| <b>Disponibilidad comercial</b>    | 1-2   | <b>2</b>   | <b>2</b>  | <b>1</b><br>(no en Costa Rica)   | <b>2</b>  |
| <b>TOTAL</b>                       |       | <b>13</b>  | <b>17</b>   | <b>11</b>  | <b>15</b>   |

## CONCLUSIONES

A partir del análisis crítico de la información científica sobre los nuevos anticoagulantes orales y en comparación con la enoxaparina como “*gold standard*”, se puede concluir que según la evidencia provista por la información de mejor calidad y bajo el paradigma de la *Medicina Basada en Evidencia*, tanto apixaban como dabigatran resultan no *inferiores* en cuanto a eficacia en tromboprofilaxis pero en cuanto a la seguridad, muestran una tendencia para eventos de sangrado, en el contexto de la prevención del TEV y TEP en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla o de cadera.

Según la evidencia disponible, el rivaroxaban resultó ser más eficaz que la dosis estándares de enoxaparina recomendadas para la profilaxis tromboembólica de artroplastias de cadera y rodilla; no obstante, con este medicamento se ha reportado un significativo mayor sangrado clínicamente relevante, por lo que la enoxaparina le supera al considerar la relación beneficio/riesgo a favor del paciente y es necesario esperar más información sobre la seguridad del medicamento.

Finalmente, la información es consistente para sugerir que la enoxaparina sigue siendo el medicamento de elección para la tromboprofilaxis de la TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla; y que es necesario esperar más información sobre la utilización clínica de los nuevos anticoagulantes orales para clarificar el panorama, especialmente con respecto al factor seguridad. A pesar de la limitación en la información actual sobre la seguridad y eficacia de estos novedosos agentes, es razonable considerar el rivaroxaban como una alternativa ante una situación excepcional de imposibilidad de uso de enoxaparina para la tromboprofilaxis en artropatía de rodilla o cadera.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med* 2008;121:935-42.
2. Caprini JA. The future of medical therapy for venous thromboemboli. *Am J Med* 2008;121(11A):S-10-S-19.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64
4. Bauer KA. Prevention and management of venous thromboembolism ACP. American College of Physicians. Annual Session, April 2011.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381-453.

6. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
7. Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD; David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel\*. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S
8. Lovenox® Full prescribing information. 22-11-2013.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020164s102lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020164s102lbl.pdf),
9. Indicaciones Oficiales EMA Dabigatran Pradaxa®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). 10-10-2013
10. Indicaciones Oficiales FDA Dabigatran Pradaxa® 10-10-2013.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf)
11. Indicaciones Oficiales EMA Rivaroxaban Xarelto®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). 10-10-2013
12. Indicaciones Oficiales FDA Rivaroxaban Xarelto® 10-10-2013  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf).
13. Indicaciones Oficiales EMA Apixaban Eliquis®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf). 10-10-2013
14. Indicaciones Oficiales FDA Apixaban Eliquis® 10-10-2013  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf).
15. Gómez A, Terleira A, Suárez L, Vargas E; Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons; *British Medical Journal* 2012;344:e3675 doi:10.1136/bmj.e3675. June 14, 2012.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375207/pdf/bmj.e3675.pdf>

16. Yong Bing Cao & Jun Dong Zhang & Hui Shen & Yuan Ying Jiang; Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials; *European Journal of clinical Pharmacology*(2010) 66:1099-1108  
<http://www.travelmedicine.com.au/preread6/rivaroxaban2.pdf>
  
17. Nieto JA, et al, Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: Pool-analysis of phase III randomized clinical trial. *Thromb Res* (2012), doi:10.1016/j.thromres.2012.02.011.  
[http://www.gefaesse.at/download/12\\_aktuelle\\_literatur-17-04-2012/Dabigatran,-Rivaroxaban-and-Apixaban-versus-Enoxaparin-for-tromboprofilaxis-after-total-knee-or-hip---.pdf](http://www.gefaesse.at/download/12_aktuelle_literatur-17-04-2012/Dabigatran,-Rivaroxaban-and-Apixaban-versus-Enoxaparin-for-tromboprofilaxis-after-total-knee-or-hip---.pdf).
  
18. NICE technology appraisal guidance 170, Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults; February 2012  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12133/43811/43811.pdf>