

Rivaroxaban frente a heparinas de bajo peso molecular para la prevención de la tromboembolia venosa posterior al reemplazo total de cadera o rodilla: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Natalia Aristizábal Henao¹, Juan Pablo Montoya Lopera², Jorge Hernando Donado Gómez³

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis con rivaroxaban comparada con las heparinas de bajo peso molecular en cirugía mayor de cadera o rodilla.

Métodos: revisión sistemática en Central Cochrane Database, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL y artículos referenciados. Solo se consideraron ensayos clínicos controlados. La búsqueda se realizó hasta octubre 31 de 2011. Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los artículos y extrajeron los datos.

Resultados: se estudiaron 15.638 pacientes (nueve estudios) programados para reemplazo total de cadera o rodilla. Comparada con la enoxaparina, la tromboprofilaxis con rivaroxaban se asoció a menor incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y muerte por cualquier causa posterior a cirugía ortopédica mayor tanto de cadera (5.475, riesgo relativo [RR]: 0,37; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,29-0,48) como de rodilla (2.878, RR: 0,65; IC 95%: 0,50-0,84) sin diferencias en los eventos hemorrágicos (sangrado mayor en cirugía de cadera: 7.684, RR: 1,79; IC 95%: 0,78-4,11; y de rodilla: 5.700, RR: 1,59; IC 95%: 0,77-3,27).

Conclusión: el rivaroxaban usado para tromboprofilaxis de pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor es más eficaz que la enoxaparina y al menos tan seguro como ella.

¹ Médica, residente de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Médico, residente de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³ Médico, Internista y Epidemiólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Natalia Aristizábal Henao; naty_aristizabal@yahoo.com

Recibido: enero 17 de 2012

Aceptado: febrero 23 de 2012

PALABRAS CLAVE

Enoxaparina; Ortopedia; Rivaroxaban; Tromboembolia Venosa

SUMMARY

Rivaroxaban versus low weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis after major hip and knee arthroplasty: systematic review and metaanalysis

Objective: To assess the efficacy and safety of rivaroxaban thromboprophylaxis versus low weight heparins in major hip and knee arthroplasty.

Methods: Systematic review in Central Cochrane Database, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, and referenced articles. Only randomized clinical trials were considered. The search was made until October 31, 2011. Two independent reviewers assessed the quality of articles and extracted the information.

Results: 15.638 patients who underwent major orthopedic surgery were studied (nine trials). Compared with enoxaparin, thromboprophylaxis with rivaroxaban was associated with lower incidence of deep vein thrombosis, pulmonary embolism and death from any cause after major hip surgery (5.351, relative risk [RR]: 0.37; confidence interval 95% [IC 95%]: 0.29-0.48) and knee surgery (2.878, RR: 0.65; IC 95%: 0.50-0.84) without differences in bleeding events (major bleeding events in hip surgery: 7.684, RR: 1.79; IC 95%: 0.78-4.11) and knee surgery: 5.700, RR: 1.59; IC 95%: 0.77-3.27).

Conclusion: Rivaroxaban thromboprophylaxis in major hip and knee arthroplasty is more effective than enoxaparin and as safe as the latter.

KEY WORDS

Enoxaparin; Orthopedics; Rivaroxaban; Venous Thromboembolism

INTRODUCCIÓN

Las cirugías ortopédicas de reemplazo total de cadera y rodilla son cada vez más frecuentes y tienen una clara indicación en diversas condiciones que afectan a estas dos articulaciones. Estos procedimientos quirúrgicos tienen un riesgo grande de eventos tromboembólicos

venosos, que van desde trombosis venosa profunda distal asintomática hasta tromboembolia pulmonar que puede resultar fatal (1). En pacientes que no reciben trombopprofilaxis después de una cirugía ortopédica, particularmente de reemplazo total de cadera y rodilla, se ha encontrado que la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) en los siguientes siete a 14 días es de 41% a 85% y aunque la tromboembolia pulmonar (TEP) ocurre en menos del 30% de los pacientes, la incidencia de TEP fatal va de 0,1% a 2% (2,3).

Con el uso de trombopprofilaxis, la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con reemplazo total de cadera es de 1,3% y en aquellos con reemplazo total de rodilla, de 2,8%; una tercera parte de los casos de TEV ocurren después del alta, y se reporta una tasa de sangrado clínicamente significativo de 1% (4).

Si bien en todos estos pacientes está indicado el uso de trombopprofilaxis, la elección del agente resulta difícil, dado el riesgo de sangrado inherente a su uso, que generalmente ocurre en el sitio operatorio, pero tiene el potencial de afectar cualquier órgano y poner en riesgo la vida (5-7). Es controversial el momento de comenzar la trombopprofilaxis después del acto quirúrgico y deben considerarse, además, al escoger el medicamento, la ruta de administración, la posología y el costo, teniendo en cuenta que las guías actuales recomiendan trombopprofilaxis por 10 a 14 días en pacientes con reemplazo total de rodilla y por cuatro a seis semanas en los que tienen reemplazo total de cadera (8).

Los anticoagulantes convencionales, como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K, se han considerado como los fármacos estándar para la trombopprofilaxis en estos pacientes, aunque en algunas guías no se recomienda el uso de estos últimos para esta indicación (8). Las HBPM y el fondaparinux, tienen eficacia comprobada, pero la desventaja de que sus presentaciones son sólo parenterales. El uso de HBPM se ha asociado a trombocitopenia inducida por heparinas, aunque en menor medida que con las heparinas no fraccionadas. La acción de la warfarina se inicia lentamente y es una droga que requiere monitorización frecuente y ajuste de la dosis conforme a ello, con una estrecha ventana terapéutica y muchas interacciones medicamentosas, lo que facilita la aparición de eventos adversos (8). En algunos países ya están aprobados los nuevos agentes orales como los

inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) para usarlos en trombopprofilaxis de cirugía ortopédica.

El rivaroxaban es un nuevo agente anticoagulante de uso oral que inhibe directamente el factor Xa (9), se administra en dosis única diaria, no requiere monitorización y tiene bajo potencial de interacciones medicamentosas, lo que plantea la posibilidad de que resulte más costo-efectivo para la trombopprofilaxis, dados su perfil de seguridad y su eficacia (10).

Hasta la fecha se han efectuado varios estudios, con diferentes intervalos, que establecen la eficacia y seguridad del rivaroxaban en trombopprofilaxis posterior a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla (8,11-19) por lo que nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la trombopprofilaxis con este fármaco comparadas con las HBPM en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, considerando ensayos clínicos controlados.

MÉTODOS

Protocolo de investigación

No se publicó el protocolo ni se registró la revisión sistemática.

Elegibilidad de los estudios

Ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, que compararan el uso de rivaroxaban con el de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como trombopprofilaxis en pacientes mayores de 18 años sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla y que evaluaran como desenlaces: mortalidad total, mortalidad por TEV, incidencia de TVP, TEP y eventos adversos (sangrados mayor y menor). No se tuvo limitación por idioma ni por fecha o tipo de publicación.

Estrategias de búsqueda

Los estudios se identificaron mediante búsqueda en bases de datos bibliográficas electrónicas: MEDLINE (1950-2010), EMBASE (1980-2010), Central Cochrane Database, LILACS y CINAHL (1990-2101), empleando los términos: Rivaroxaban, Enoxaparina, Dalteparina, Nadroparina, Tromboembolia venosa, Cirugía ortopédica. Se hizo contacto con clínicos expertos,

búsqueda en Google Scholar, en el registro de ensayos clínicos www.clinicaltrial.gov y además se revisaron artículos referenciados.

Recolección y extracción de datos

La evaluación de los estudios incluidos en el presente metaanálisis la llevaron a cabo de manera independiente dos de los investigadores (NA y JPM). La selección se inició con la identificación de los estudios que llenaran los criterios acordados, luego se analizaron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes y finalmente se excluyeron los estudios de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Las discrepancias entre los investigadores se resolvieron por consenso.

Para el análisis de la información extraída de los estudios incluidos, se usó una tabla de extracción de información, con base en las recomendaciones de *Cochrane Consumers and Communication Review Groups data extraction template* (20).

Evaluación de la calidad de los estudios

Los dos investigadores mencionados evaluaron el riesgo de sesgos de los estudios elegidos; de manera independiente determinaron la forma de generar y ocultar la secuencia aleatoria, el cegamiento de los pacientes, el personal de la salud y quién evaluaba los desenlaces, la recolección de la información y la proporción de las pérdidas del seguimiento con respecto a los pacientes incluidos en cada estudio.

Análisis estadístico

Para la combinación de los resultados se calculó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) 95%. El análisis cuantitativo se hizo con base en la intención de tratar en los estudios de cirugía de rodilla y por protocolo en los de cirugía de cadera. Se hizo por modelo de efectos aleatorios y efectos fijos. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios incluidos con el método de I^2 (21) y la prueba Q de Cochrane. El sesgo de publicación se determinó mediante *Funnel plot*.

Los datos requeridos que no se encontraron en la lectura de los artículos se les consultaron directamente a los autores. Se plantearon estudios de subgrupos de acuerdo con la dosis, la articulación comprometida, el tipo de HBPM utilizado y la duración de la

trombopprofilaxis. La presencia de heterogeneidad se exploró según el ocultamiento de la secuencia aleatoria y el enmascaramiento de la intervención.

RESULTADOS

Proceso de selección de los estudios

La búsqueda de los estudios potencialmente elegibles la llevaron a cabo de forma independiente los dos investigadores con fecha límite de publicación octubre 31 del 2011. Se incluyeron solo ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria que compararan rivaroxaban con HBPM para trombopprofilaxis posterior a cirugía de reemplazo total de cadera y/o rodilla. El flujograma que se presenta a continuación (figura 1) muestra los resultados de la búsqueda. La estrategia detallada de búsqueda por base de datos puede consultarse en el protocolo original de la investigación.

Características de los estudios incluidos

Las principales características de los nueve estudios incluidos se presentan en las tablas 1 y 2. El número total de pacientes estudiados fue 15.638, mayores de 18 años, programados para reemplazo total de cadera o rodilla. Se tomó como intervención para analizar el uso de rivaroxaban a la dosis diaria de 10 mg por vía oral, iniciado 6 a 8 horas después de la cirugía. No se encontraron estudios elegibles que utilizaran una heparina de bajo peso molecular diferente a enoxaparina, por lo cual la comparación se hizo únicamente con esta, identificando algunas diferencias en los protocolos de trombopprofilaxis en los diferentes estudios. La duración de la trombopprofilaxis fue variable, alrededor de 10 días en unos y 30 días en otros, por lo cual se consideraron desenlaces de eficacia a las dos y cuatro semanas, aunque los tiempos de seguimiento fueron muy similares (30 a 60 días).

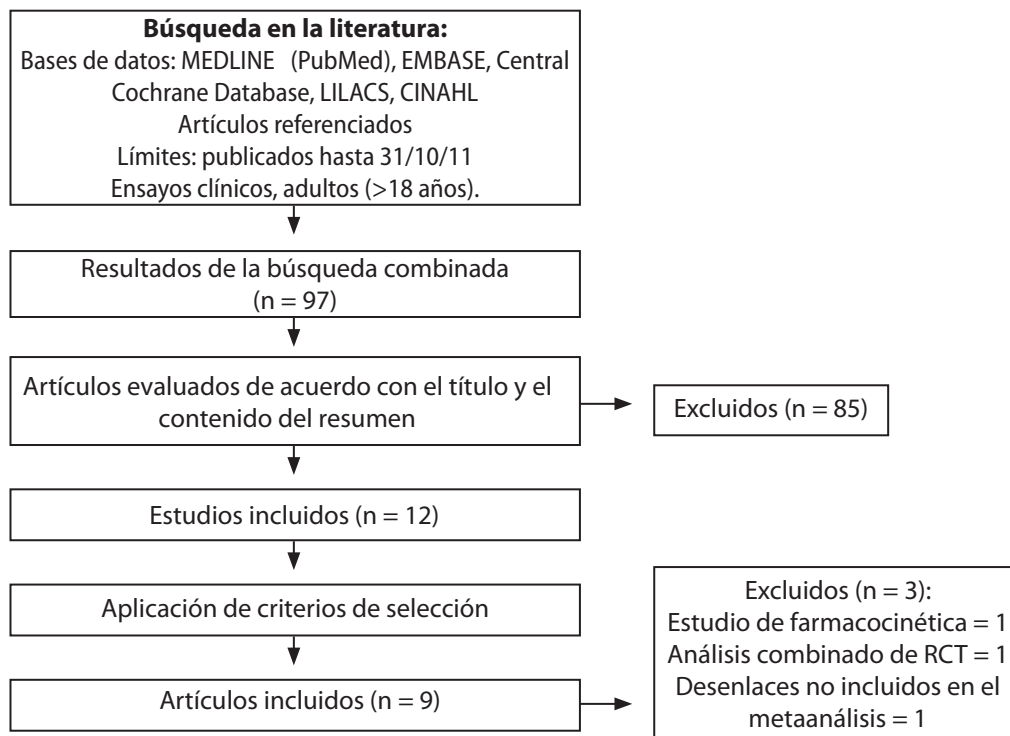


Figura 1. Flujograma de búsqueda: resultados de la búsqueda, artículos potencialmente elegibles, incluidos y excluidos

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Ref.	Métodos	Participantes	Intervención	Comparación	Inicio	Duración	Seguimiento
11	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, doble <i>dummy</i> , controlado, multinacional	Hombres > 18 años o mujeres programados para reemplazo total electivo primario de cadera	Rivaroxaban VO 5, 10, 20, 30 o 40 mg od	Enoxaparina 40 mg od	Rivaroxaban 6 a 8 h POP; enoxaparina la tarde antes de la cirugía y luego 6 a 8 h POP	Venografía bilateral 5 a 9 días después de la última dosis de la medicación en estudio	30 a 60 días después de la última dosis de la medicación en estudio
12	Ensayo clínico, aleatorizado multicéntrico, controlado, doble ciego, doble <i>dummy</i> (estudio fase II)	Hombres > 18 años y mujeres programados para reemplazo electivo de rodilla	Rivaroxaban VO 2.5; 5, 10, 20 o 30 mg bid	Enoxaparina SC 30 mg bid	Inicio del rivaroxaban 6 a 8 h en el POP; enoxaparina inicio la mañana siguiente de la cirugía	Hasta hacer la venografía 5 a 9 días POP	30 días (hasta 60 días) después de la última dosis
13	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, doble <i>dummy</i> , controlado, multicéntrico	Hombres > 18 años y mujeres programados para reemplazo total electivo de cadera	Rivaroxaban VO 2.5; 5, 10, 20 o 30 mg bid	Enoxaparina 40 mg SC od	Rivaroxaban inicio 6 a 8 h POP; enoxaparina inicio la tarde antes de la cirugía y luego 6 a 8 h POP	POP durante 5 a 9 días hasta hacer la venografía bilateral, luego, tromboprofilaxis a discreción del investigador	30 a 60 días posterior a la última dosis de medicamento en estudio
14	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble <i>dummy</i> , controlado, multicéntrico, multinacional	> 18 años programados para artroplastia total de cadera	Rivaroxaban mg VO od	Enoxaparina 40 mg SC od	Rivaroxaban inicio 6 a 8 h POP; enoxaparina 12 h antes de la cirugía y reinicio a las 6 a 8 h POP	Rivaroxaban 31 a 39 días; enoxaparina 10 a 14 días. Venografía bilateral el día después de la última dosis de la medicación, y tromboprofilaxis a criterio del investigador	30 a 35 días después de la última dosis de la medicación en estudio.
15	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, fase III, multicéntrico	> 18 años programados para artroplastia total de rodilla	Rivaroxaban mg VO od	Enoxaparina 30 mg SC bid	Rivaroxaban inicio 6 a 8 h POP; enoxaparina 12 a 24 h POP	Tarde anterior a la venografía realizada del día 11 al 15. Luego: tromboprofilaxis a discreción del investigador	30 a 35 días después de la última dosis

Tabla 1. Continuación. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Ref.	Métodos	Participantes	Intervención	Comparación	Inicio	Duración	Seguimiento
16	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multinacional	> 18 años programados para artroplastia total de cadera	Rivaroxaban mg/d VO	Enoxaparina 40 mg od SC inicio 12 h	Inicio 6 a 8 h POP Antes de la cirugía y luego 6 a 8 h del POP	35 días (31 a 39 días) POP Venografía el día 32 (30 a 42) después de la administración de la última dosis; no se administra más medicación de estudio posterior a la venografía	30 a 35 días después de la última dosis de la medicación en estudio
17	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y doble <i>dummy</i>	> 18 años programados para artroplastia total de rodilla	Rivaroxaban mg VO od	Enoxaparina 40 mg SC od	Rivaroxaban inicio 6 a 8 h POP; enoxaparina inicio 12 h antes de la cirugía y luego a las 6 a 8 h del POP.	Tromboprofilaxis adicional a criterio del investigador Mínimo 10 a 14 días, el resto según protocolo de la institución hospitalaria	30 a 35 días después de la última dosis de la medicación en estudio
18	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	> 18 años programados para artroplastia total de cadera	Rivaroxaban mg VO od	Enoxaparina 40 mg SC od	Rivaroxaban inicio día 1 POP. Enoxaparina 6 a 8 h antes de la cirugía	32 a 36 días POP hasta la realización de venografía bilateral. Venografía indicada al día 32 a 36 POP o ante la presencia de síntomas de TVP o TEP	36 a 65 días después de la última dosis
19	Estudio aleatorizado, abierto, controlado, multinacional	Hombres > 18 años y mujeres PM programados para reemplazo total de cadera, primaria	Rivaroxaban: 2.5; 5, 10, 20 o 30 mg	Enoxaparina 40 mg SC od	Rivaroxaban iniciando 6 a 8 h POP y luego bid o 30 mg iniciando 6 a 8 h POP y luego od 40 mg SC la tarde anterior a la cirugía, luego 6 a 8 h POP, y posteriormente od	Hasta la realización de venografía 5 a 9 días POP. Tromboprofilaxis después de la venografía a discreción del investigador	30 a 60 días después de la última administración de la dosis de estudio

PM: postmenopáusica; VO: vía oral; SC subcutánea; POP: postoperatorio; od: una vez al día; bid: dos veces al día (cada 12 h)

Tabla 2. Desenlaces de los estudios incluidos en el metaanálisis

Ref.	Desenlaces primarios Eficacia	Desenlaces secundarios Eficacia	Desenlaces primarios Seguridad	Desenlaces secundarios Seguridad	Notas
11	Incidencia de TVP (distal / proximal), TEP no fatal sintomático, confirmado y muerte por cualquier causa 6 a 10 días POP	TEV mayor TEV sintomático	Incidencia de sangrado mayor que se inicia después de la primera dosis en el POP y no más de dos días después de la última dosis de la medicación en estudio	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrados menores	No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente
12	Incidencia de TVP proximal y/o distal (sintomática o asintomática), TEP no fatal confirmado y mortalidad por cualquier causa durante el período de tratamiento	Incidencia de TVP TEV mayor TEV sintomático durante el período de tratamiento y hasta 30 días después de suspendido	Sangrado postoperatorio mayor después de la administración de la primera dosis de estudio y no más de dos días después de la última dosis	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrado menor	Se permitió el uso de medias de gradiente No compresión neumática intermitente.
13	Incidencia de TVE (incidencia de TVP proximal o distal, TEP no fatal, sintomático y confirmado) y mortalidad hasta 9 días POP	TEV mayor	Incidencia de sangrado mayor POP (sangrado que se inicia más de 6 h en el POP, o después de la primera dosis en el POP pero no después de 2 días de la última dosis del medicamento de estudio)	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrados menores Eventos adversos serios (más de siete días después de la suspensión del tratamiento) Evaluaciones de laboratorio de seguridad	Se permitió el uso de medias de gradiente No compresión neumática intermitente
14	TVP, TEP no fatal o muerte por cualquier causa en los días 32 a 40 del postoperatorio	TEV mayor Incidencia de TVP (cualquiera, proximal o distal) Tromboembolia venosa sintomática durante el tratamiento y el seguimiento Muerte durante el período de seguimiento (30 a 35 días después de la última dosis)	Incidencia de sangrado mayor después de la primera dosis y hasta dos días después de la última	Cualquier sangrado no mayor Muerte Eventos adversos cardiovasculares	No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente
15	TVP, TEP no fatal o muerte por cualquier causa después del día 17 del postoperatorio	TEV mayor Incidencia de TVP asintomática (proximal o distal) Tromboembolia venosa sintomática durante el tratamiento y el seguimiento (post-día 17) Muerte durante el período de seguimiento (30 a 35 días después de la última dosis).	Sangrado mayor		No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente

Tabla 2. Continuación. Desenlaces de los estudios incluidos en el metaanálisis

Ref.	Desenlaces primarios Eficacia	Desenlaces secundarios Eficacia	Desenlaces primarios Seguridad	Desenlaces secundarios Seguridad	Notas
16	TVP no fatal o muerte por cualquier causa en los 30 a 42 días después de la cirugía	TEV mayor Incidencia de TVP (proximal o distal) Tromboembolia venosa sintomática durante el período de tratamiento o seguimiento Muerte durante el período de seguimiento	Incidencia de sangrado mayor entre la ingestión de la primera dosis y hasta dos días después de la última de la medicación en estudio	Sangrado no mayor Muerte Eventos adversos cardiovasculares	No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente
17	TVP, TEP no fatal o muerte por cualquier causa en los 13 a 17 días después de la cirugía.	TEV mayor Incidencia de TVP (proximal o distal) Tromboembolia venosa sintomática durante el período de tratamiento o seguimiento Muerte durante el período de seguimiento	Incidencia de sangrado mayor entre la ingestión de la primera dosis y hasta dos días después de la última de la medicación en estudio.	Sangrado no mayor Muerte Eventos adversos cardiovasculares	No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente
18	Prevención de trombosis venosa profunda: signos o síntomas de TVP/TEP	Sangrado mayor Toxicidad hepática			No hay datos de uso de medias de gradiente ni de compresión neumática intermitente
19	Cualquier TVP (proximal y/o distal), TEP confirmado no fatal y mortalidad por cualquier causa en los primeros 5 a 9 días POP (o antes si hay síntomas)	TEV mayor (TVP proximal, TEP o muerte relacionada con TVE) Incidencia de TEV sintomático.	Sangrado mayor POP que se inicia a las 4 horas POP o después de la primera dosis de la medicación de estudio (lo primero que ocurra), pero no después de 2 días de la última dosis de la medicación en estudio.	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrado menor	Rivaroxaban administrado con las comidas No se permitió la compresión neumática intermitente, pero sí el uso de medias de gradiente

Se evaluaron para cada uno de los estudios la posible presencia de sesgos en la asignación aleatoria, el cegamiento, el reporte de datos y otros potenciales identificados por los investigadores asignándoles categorías de bajo y alto riesgo según la ausencia o presencia de dichos sesgos, respectivamente; en caso de no poder evaluar adecuadamente esta información los estudios se consideraban de riesgo no claro.

Al evaluar la gráfica de riesgo de sesgos de los estudios incluidos (figuras 2 y 3), se observa que en cuanto a la generación y asignación de la secuencia aleatoria, 47% fueron estudios de bajo riesgo de sesgos; los demás son de riesgo indeterminado por la ausencia de datos al respecto; la mayoría de los estudios son doble ciego, garantizando el ocultamiento de la intervención a pacientes e investigadores.

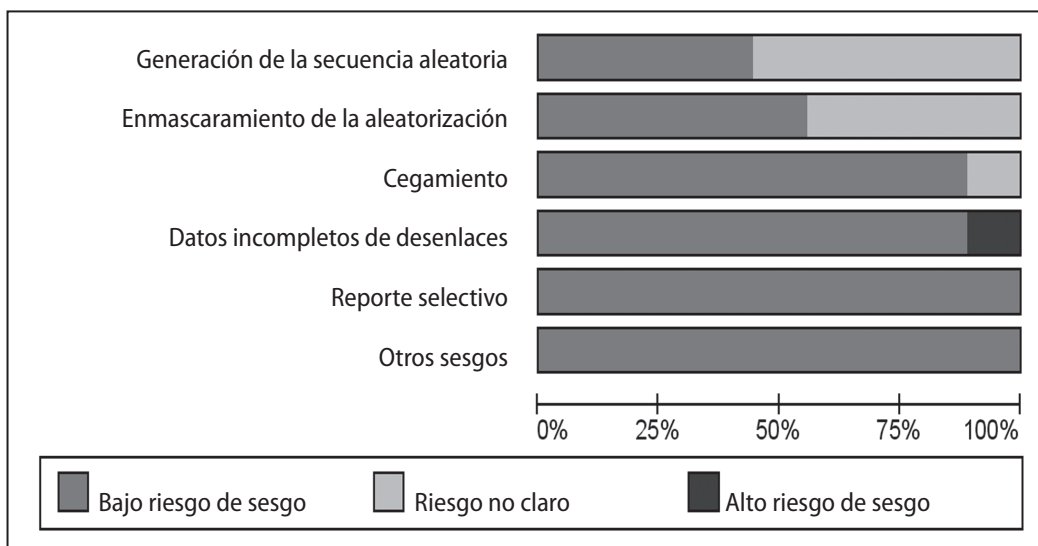


Figura 2. Gráfica de riesgo de sesgos: revisión del riesgo de cada tipo de sesgo presentado como porcentaje para cada uno de los estudios incluidos

Los desenlaces considerados para el análisis incluyeron eficacia y seguridad. El desenlace primario de eficacia incluido en el metaanálisis fue un compuesto de cualquier TVP o TEP confirmado no fatal y muerte por cualquier causa después de cirugía ortopédica mayor, estimando el efecto de forma independiente para prótesis de cadera y de rodilla a

las dos y cuatro semanas posteriores al procedimiento (figura 4). En cuanto a los desenlaces secundarios de eficacia, se evaluó la ocurrencia de TEV mayor (definido como TVP proximal, TEP no fatal y muerte por causa tromboembólica) en el postoperatorio de cirugía mayor de cadera y rodilla y la combinación de TEP no fatal y TVP proximal en el postoperatorio de la cirugía ortopédica mayor (tabla 3).

	Generación de la secuencia aleatoria	Enmascaramiento de la aleatorización	Cegamiento	Datos de desenlaces incompletos	Reporte selectivo (reporte de sesgos)	Otros sesgos
A, G G Turpie, et al.2009	+	+	+	+	+	+
A G G Turpie, et al.2005	+	+	+	+	+	+
Ajay K Kakkar, et al.2008	+	+	+	+	+	+
B I. Eriksson, et al.2006	?	?	+	+	+	+
B I. Eriksson, et al.2007	?	?	+	+	+	+
B I Eriksson, et al.2006	?	?	+	+	+	+
B I Eriksson, et al 2008	+	+	+	+	+	+
M R. Lassen, et al.2008	?	+	+	+	+	+
P Silva Kanan, et al.2008	?	?	?	●	+	+

Figura 3. Resumen de riesgo de sesgos: revisión de los riesgos de sesgo para cada estudio incluido

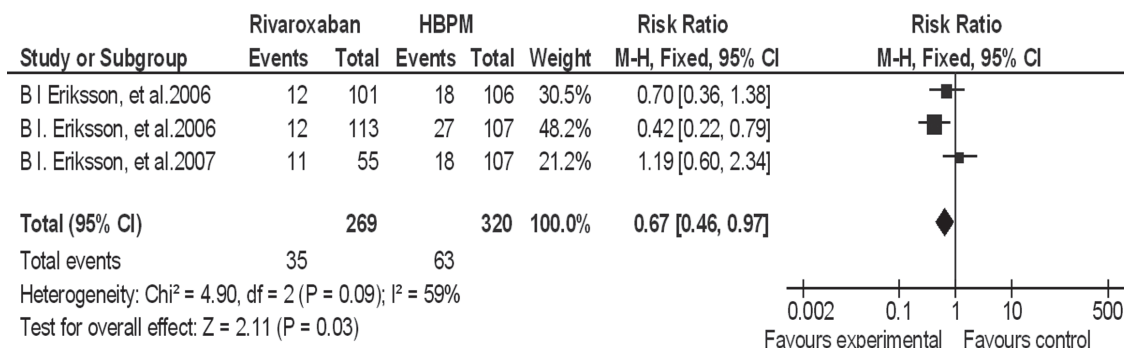


Figura 4 A. Postoperatorio de cirugía de cadera, primeras dos semanas

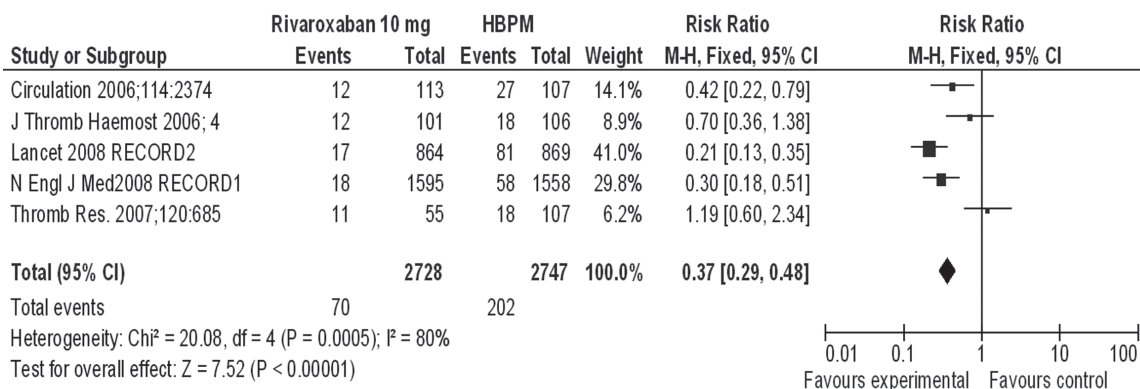


Figura 4 B. Postoperatorio de cirugía de cadera, primeras cuatro semanas

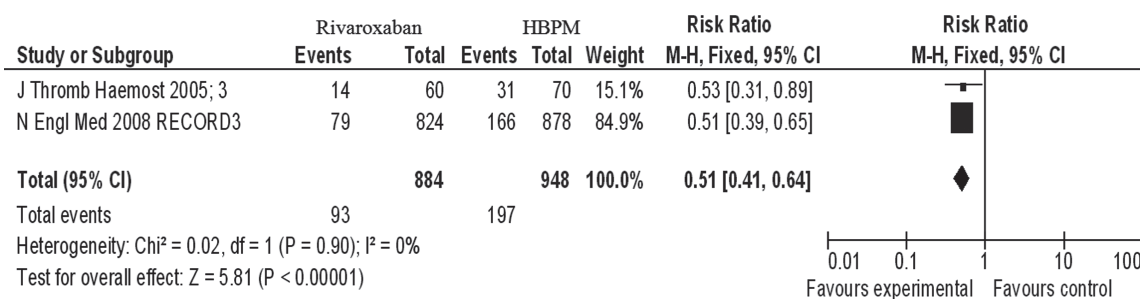


Figura 4 C. Postoperatorio de cirugía de rodilla, primeras dos semanas

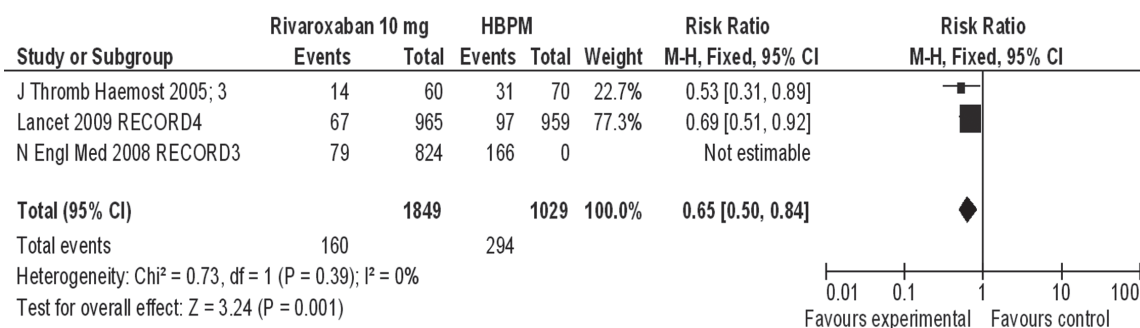


Figura 4 D. Postoperatorio de cirugía de rodilla, primeras cuatro semanas

Figura 4. Desenlace primario eficacia: TVP + TEP confirmado no fatal + muerte por cualquier causa

Tabla 3. Desenlaces secundarios de eficacia considerados en el metaanálisis

Desenlace	Estudios	Participantes	Medida de asociación (M-H, Fixed, 95% CI)	Estimación del efecto	Heterogeneidad (I ²)
TEV mayor (TVP proximal, TEP no fatal y muerte por causa tromboembólica) en POP de cirugía mayor de cadera	5	5.541	RR IC 95%	0,18 [0,10- 0,30]	55%
TEV mayor (TVP proximal, TEP no fatal y muerte por causa tromboembólica) en POP de cirugía mayor de rodilla	3	4.197	RR IC 95%	0,54 [0,34- 0,87]	30%
TEP no fatal y TVP proximal POP cirugía mayor de cadera	6	5.416	RR IC 95%	0,32 [0,21- 0,48]	81%
TEP no fatal y TVP proximal POP cirugía mayor de rodilla	3	3.756	RR IC 95%	0,44 [0,26- 0,73]	41%

Los desenlaces de seguridad incluyeron sangrado mayor (figura 5), no mayor clínicamente relevante

y menor posterior a la intervención quirúrgica de cadera o rodilla (tabla 4).

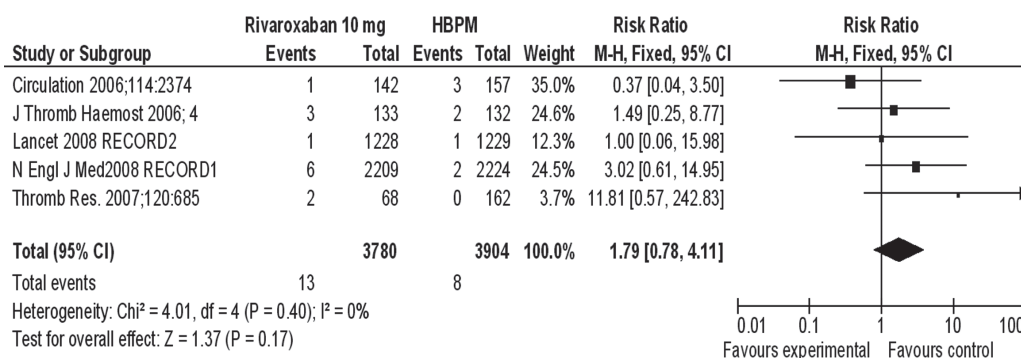


Figura 5 A. Postoperatorio de cadera

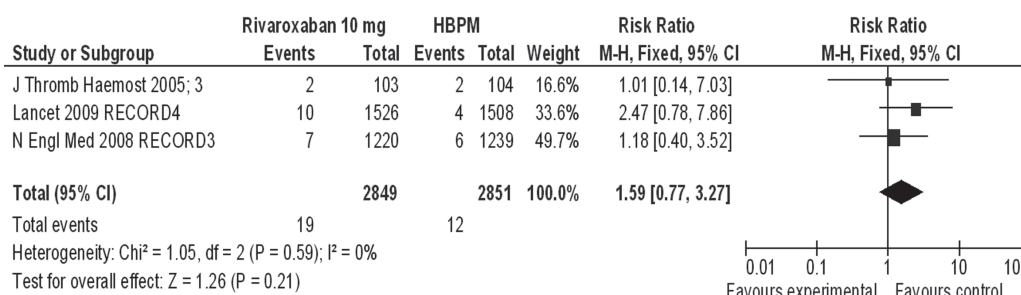


Figura 5 B. Postoperatorio rodilla

Figura 5. Sangrado mayor en el postoperatorio

Tabla 4. Desenlaces secundarios de seguridad considerados en el metaanálisis

Desenlace	Estudios	Participantes	Medida de asociación	Estimación del efecto	Heterogeneidad (I ²)
Sangrado menor en POP de cirugía mayor de cadera	5	7.684	RR IC 95%	1,03 [0,81- 1,31]	0%
Sangrado menor en POP de cirugía mayor de rodilla	3	5.00	RR IC 95%	1,03 [0,83- 1,29]	30%
Sangrado no mayor clínicamente relevante en POP de cirugía mayor de cadera	5	7.684	RR IC 95%	1,26 [0,96- 1,65]	0%
Sangrado no mayor clínicamente relevante en POP de cirugía mayor de rodilla	3	5.700	RR IC 95%	1,20 [0,86- 1,68]	0%

El *funnel plot* no evidenció sesgo de publicación, pero el número de estudios es pequeño (gráfica no mostrada). Se exploró la heterogeneidad de acuerdo con las características clínicas y metodológicas sin encontrar explicación.

DISCUSIÓN

Las cirugías de reemplazo total de cadera y rodilla son cada vez más frecuentes y conllevan un riesgo aumentado de tromboembolia venosa (3). En pacientes que no reciben trombopprofilaxis después de estos procedimientos quirúrgicos, se ha encontrado que la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) en los siguientes siete a 14 días es de 41% a 85%, afectando venas proximales en 10% a 30% de los casos y aunque la tromboembolia pulmonar (TEP) ocurre en menos del 30% de los pacientes, la incidencia de TEP fatal va de 0,1% a 2% (2), lo que justifica el uso de trombopprofilaxis en estos pacientes; se ha reportado que con ella disminuye al 2% el porcentaje de eventos trombóticos postoperatorios, con tasa de sangrado clínicamente significativo de 1% (4,22). Las guías de consenso de expertos recomiendan la trombopprofilaxis por 10 a 35 días después de cirugía ortopédica mayor sin que se logre determinar la duración óptima de dicha terapia (2,23,24).

Los anticoagulantes convencionales como las HBPM, el fondaparinux (25) y los antagonistas de la vitamina K (26,27), se han considerado como el tratamiento estándar para la trombopprofilaxis, cada uno de ellos con limitaciones ampliamente conocidas. El fondaparinux está contraindicado en pacientes con función renal afectada (depuración de creatinina

menor de 30 mL/min) y con bajo peso corporal (menos de 50 kg) (28). Nuevos agentes orales como los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) se encuentran ya aprobados en algunos países para usarlos con esta indicación en cirugía ortopédica. El rivaroxaban es un nuevo agente anticoagulante de uso oral que inhibe directamente el factor Xa, se administra en dosis única diaria, no requiere monitorización y tiene bajo potencial de interacciones medicamentosas (10,29-38).

La inhibición de la actividad del factor Xa es dosis-dependiente, el efecto máximo ocurre aproximadamente tres horas después de la toma del medicamento (39). Los estudios farmacodinámicos han revelado que la inhibición de este factor se mantiene por ocho a 12 horas cuando se usa a la dosis de 5 mg, mientras que dosis de 10, 20 y 30 mg mantienen la inhibición aproximadamente 12 horas. La alteración del tiempo de coagulación por el rivaroxaban también es dosis-dependiente; el tiempo de protrombina (PT) se afecta en mayor medida que el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) (40-42).

Presentamos aquí una revisión sistemática y un metaanálisis del uso de rivaroxaban como trombopprofiláctico comparado con las HBPM en cirugías mayores de cadera y rodilla. Para todos los desenlaces primarios y secundarios de eficacia considerados, tanto en cirugías de cadera como de rodilla, el rivaroxaban en dosis de 10 mg diarios por vía oral fue superior a las HBPM y no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos de sangrado, aunque hay tendencia a que este sea mayor con el uso de rivaroxaban.

Nuestros resultados coinciden con los de un análisis reciente hecho con cuatro de los estudios aquí incluidos (9), en los que el rivaroxaban disminuyó el riesgo de tromboembolia venosa sintomática y la mortalidad por cualquier causa al compararlo con la enoxaparina en trombopprofilaxis para cirugía ortopédica mayor; iguales resultados se obtuvieron en un análisis previo de dos estudios que demostró un balance favorable para el rivaroxaban en cuanto a eficacia y seguridad (43). Un análisis de seis ensayos clínicos fase III con asignación aleatoria también encontró que la enoxaparina es menos efectiva que el rivaroxaban para la trombopprofilaxis en pacientes con cirugía de cadera y rodilla, pero con menor riesgo de sangrado (44).

Cuando se analizan los resultados considerando solamente a los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera y durante las primeras dos semanas del postoperatorio, se favorece el uso de trombopprofilaxis con rivaroxaban; lo mismo ocurre cuando se consideran los estudios que evalúan su uso en las cuatro semanas siguientes al procedimiento quirúrgico. Si bien el riesgo relativo encontrado es estadísticamente significativo, llama la atención la alta heterogeneidad calculada.

Al analizar las posibles causas de la alta heterogeneidad encontrada en el metaanálisis de los estudios de trombopprofilaxis en cirugías de cadera, encontramos que las características de los pacientes al ingreso al estudio eran similares, pero los tiempos de seguimiento no fueron uniformes y los estudios que no demuestran resultados estadísticamente significativos son los de menor número de pacientes, es decir, de menor muestra. No hay información en todos los estudios sobre el uso de medias de gradiente o de compresión neumática intermitente, lo cual es importante en el momento de analizar los datos obtenidos y no fue posible contactar a los autores en todos los casos.

Los resultados al evaluar la ocurrencia de cualquier TVP o TEP confirmado no fatal y muerte por cualquier causa posterior a cirugía ortopédica mayor de rodilla favorecen el uso del rivaroxaban como trombopprofiláctico, sin presentarse heterogeneidad en este caso.

En cuanto a la ocurrencia de tromboembolia mayor, que se refiere a TVP proximal, TEP no fatal y muerte por causa tromboembólica, el uso del rivaroxaban se

asoció a una menor tasa de eventos comparado con la enoxaparina, lo cual fue estadísticamente significativo. Si se consideran los desenlaces importantes para la práctica clínica como la ocurrencia de TVP proximal y TEP, la trombopprofilaxis con rivaroxaban disminuye el número de eventos en postoperatorios de intervenciones mayores de cadera y rodilla.

La superioridad para la prevención de eventos trombóticos observada con el rivaroxaban no se tradujo en mayor frecuencia de sangrado. Los eventos de sangrado mayor y menor en estos pacientes no fueron significativamente diferentes entre el rivaroxaban y las HBPM, con índices muy bajos de heterogeneidad. Lo mismo ocurrió con los episodios de sangrado no mayor clínicamente significativos que tampoco fueron diferentes en ambos grupos.

Estos resultados indican que el rivaroxaban es una alternativa cuando se plantea la trombopprofilaxis en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, considerando su vía de administración oral sin necesidad de hacer pruebas de laboratorio para monitorización frecuente, lo cual lo hace de gran aplicabilidad en la práctica diaria.

Los estudios con rivaroxaban han evaluado distintas dosis del medicamento; considerando los resultados reportados hasta la fecha, para este metaanálisis se eligió la dosis de 10 mg diarios por vía oral para comparar con las HBPM en la trombopprofilaxis de pacientes sometidos a cirugías mayores de cadera o rodilla; en este caso la comparación se hizo con las dosis recomendadas para trombopprofilaxis con enoxaparina en las guías americanas (40 mg diarios por vía subcutánea) o europeas (30 mg cada 12 horas por vía subcutánea).

Algunos autores sugieren que la terapia prolongada con rivaroxaban (más de 30 días) después de cirugía ortopédica es más efectiva que la trombopprofilaxis por corto tiempo (menos de 15 días) en relación con la incidencia de tromboembolia venosa (45-47); además, no se ha demostrado mayor incidencia de sangrado o efectos adversos (14-17). El cuestionamiento de la eficacia y seguridad de la trombopprofilaxis extendida con rivaroxaban se plantea en el estudio RECORD2 (14), cuyos resultados demuestran que esta estrategia es más efectiva que la trombopprofilaxis con enoxaparina por 10 a 14 días en términos de reducción

del tromboembolismo venoso, incluyendo eventos sintomáticos, en pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera (14).

Aunque la búsqueda de los estudios aleatorizados controlados para nuestro metaanálisis pretendía evaluar la eficacia del rivaroxaban contra las diferentes HBPM, sólo se encontraron estudios de este tipo con enoxaparina; es importante, entonces, diseñar estudios que comparen rivaroxaban con dalteparina, nadroparina y otras, teniendo en cuenta que a pesar de compartir características de grupo cada una de ellas tiene propiedades particulares. Es de resaltar que se incluyeron estudios multinacionales con países de Norteamérica, Suramérica y Europa, lo que hace que los resultados tengan mayor validez externa por las características de las diferentes poblaciones estudiadas.

Solo se incluyeron en este metaanálisis ensayos clínicos con asignación aleatoria y doble ciego para garantizar la calidad de la evidencia. En total se analizaron las variables clínicamente relevantes de nueve estudios con un número importante de pacientes ($n = 15.638$); en todos los estudios la confirmación del evento trombótico se hizo con venografía.

Al evaluar la gráfica de riesgo de sesgos de los estudios incluidos, se observa que en cuanto a la generación y asignación de la secuencia aleatoria, 47% fueron estudios de bajo riesgo de sesgos y que los demás son de riesgo indeterminado por la ausencia de datos al respecto; la mayoría de los estudios son doble ciego, garantizando el ocultamiento de la intervención a pacientes e investigadores. El hecho de ser estudios doble ciego y de no haber sesgo de pérdida minimiza la posibilidad de sesgo de publicación.

Es de reconocer que una de las limitaciones de este metaanálisis es la alta heterogeneidad encontrada al analizar los desenlaces de eficacia en los pacientes sometidos a cirugías mayores de cadera, probablemente relacionada con diferencias en las muestras de cada uno de los estudios, los distintos tiempos de seguimiento, las variaciones en las dosis de enoxaparina para trombopprofilaxis según protocolos y los efectos indirectos por medidas adicionales no consideradas en todos los estudios como el uso de medias de gradiente y de compresión neumática intermitente. En todos los trabajos incluidos la dosis de rivaroxaban fue de 10 mg iniciados 6 a 8 horas después

del procedimiento quirúrgico, pero la duración de la terapia fue variable. Los análisis en desenlaces de eficacia de postoperatorios de rodilla no presentan este problema de heterogeneidad, como tampoco el análisis de los desenlaces de seguridad, lo que mejora la confiabilidad de los resultados. Debe mencionarse además que en cuatro de los estudios se incluyeron hombres mayores de 18 años y solo mujeres posmenopáusicas, lo que pone en duda la aplicabilidad de los datos obtenidos a mujeres más jóvenes.

En resumen, el rivaroxaban como trombopprofiláctico en pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera y rodilla es más eficaz que la enoxaparina en la reducción de los eventos trombóticos y al menos tan seguro como ella, sin aumentar de forma significativa la ocurrencia de sangrado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW, Frostick SP, Haas S, Hull RD, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost.* 2005 May;93(5):860–6.
2. 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 Jun;133(6 Suppl):381S–453S.
3. Melillo SN, Scanlon J V, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in patients undergoing major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):1061–71.
4. Samama C-M, Ravauod P, Parent F, Barré J, Merti P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2360–7.
5. Callaghan JJ, Dorr LD, Engh GA, Hanssen AD, Healy WL, Lachiewicz PF, et al. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians--are they appropriate for orthopaedic surgery? *J Arthroplasty.* 2005 Apr;20(3):273–4.
6. Hull RD, Yusen RD, Bergqvist D. State-of-the-art review: Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(4):377–88.

7. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5(7):1438–43.
8. Duggan ST, Scott LJ, Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs.* 2009 Jan;69(13):1829–51.
9. Turpie AGG, 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 Mar;105(3):444–53.
10. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics.* 2009 Jan;27(10):829–46.
11. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman M V, Kakkar AK, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006 Nov 28;114(22):2374–81.
12. Turpie AGG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kålebo P, et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2479–86.
13. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman M V, Kakkar AK, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2006 Jan;4(1):121–8.
14. 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 Jul 5;372(9632):31–9.
15. Turpie AGG, 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 May 16;373(9676):1673–80.
16. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman M V, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765–75.
17. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosenthal N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776–86.
18. Kanan PS, Schwartzmann CR, Boschini LC, Conrad S, Silva MF. Estudo comparativo entre rivaroxaban e enoxaparina na profilaxia de tromboembolismo venoso profundo em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril. *Rev Bras Ortop.* 2008;43(8):319–28.
19. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman M V, Kakkar AK, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res.* 2007 Jan;120(5):685–93.
20. Noyes J, Booth A, Hannes K, Harden A, Harris J, Lewin S, et al. Chapter 5: Extracting qualitative evidence. Supplementary Guidance for Inclusion of Qualitative Research in Cochrane Systematic Reviews of Interventions. Version 1. 2011.
21. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
22. Howie C, Hughes H, Watts AC. Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period: a population-based study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Dec;87(12):1675–80.
23. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007 May 19;334(7602):1053–4.
24. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1833–40.
25. Lieberman JR, Sung R, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Finerman GA. Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997 Feb;12(2):180–4.

26. Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Grecula MJ, et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Mar;79(3):319–25.
27. GlaxoSmithKline. Arixtra: highlights prescribing information. GlaxoSmithKline; 2011. p. 35.
28. Bayer. Summary of product characteristics. Xarelto (rivaroxaban) Leverkusen. Berlin: Bayer HealthCare; 2009.
29. Bayer. Product monograph. Xarelto (rivaroxaban). Toronto: Bayer Inc; 2008.
30. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman M V, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007 Jul 10;116(2):180–7.
31. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
32. Perzborn E. Factor Xa inhibitors--new anticoagulants for secondary haemostasis. *Hamostaseologie.* 2009 Aug;29(3):260–7.
33. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Aug 15;65(16):1520–9.
34. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2009 Feb;29(2):167–81.
35. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Apr;63(4):469–76.
36. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol.* 2006 Sep;46(9):981–90.
37. Borris LC. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 May;130(5):583–9.
38. Moussa O, Chattopadhyay D, Bhattacharya V. Update on Rivaroxaban. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders.* 2010 Nov;(3):17–22.
39. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin H-K, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol.* 2007 Nov;47(11):1398–407.
40. Chen T, Lam S. Rivaroxaban: an oral direct factor Xa inhibitor for the prevention of thromboembolism. *Cardiol Rev.* 2009;17(4):192–7.
41. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2007 Feb;47(2):218–26.
42. Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Gent M, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost.* 2007 Jun;97(6):931–7.
43. Huisman M V, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Nov;3(6):652–60.
44. Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thromb Res.* 2011 Jun;127(6):525–34.
45. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Mar;83-A(3):336–45.
46. 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 Jul 5;372(9632):31–9.
47. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, et al. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):469–76.