



informe

Profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica y traumatología

Mejora de la adecuación de la práctica
asistencial y clínica (MAPAC)



2021

Vol. 2

NÚM. 3

Autores

Marta Gutiérrez

Leire Leache

Luis Carlos Saiz

Juan Erviti

*Los autores declaran no
tener conflictos de interés
en relación con el tema
objeto del informe*

22 febrero 2021

índice

Introducción

Situación en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de estudios

Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Revisión de la evidencia disponible

Pacientes sometidos a cirugía electiva de artroplastia de cadera o rodilla

- ACODs vs heparinas
- Antiagregantes vs. heparinas
- ACODs vs antiagregantes

Pacientes intervenidos por fractura de cadera

- Antiagregantes vs. heparinas

Resumen de la evidencia disponible

Análisis económico

Conclusiones generales

Recomendaciones y propuesta

Bibliografía

Apéndices



Profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica y traumatología

1. Introducción

La cirugía ortopédica mayor, tanto la artroplastia total de cadera o rodilla como la intervención por fractura de cadera, está asociada a un importante riesgo de eventos tromboticos como embolia pulmonar o trombosis venosa profunda en extremidades inferiores, por la duración de la cirugía, la reducción de la movilidad en el periodo perioperatorio o el daño tisular, entre otros factores. Se estima que, sin profilaxis, la cirugía ortopédica mayor presenta una tasa de tromboembolismo perioperatorio de entre el 2 y el 4%, considerando los eventos sintomáticos, y por encima del 50% en la detección por venografía.^{1,2} Estos eventos se asocian a una gran morbi-mortalidad, por lo que su prevención es un punto fundamental en el manejo de estos pacientes. Por ello se han planteado diferentes estrategias de profilaxis antitrombótica, incluyendo el tratamiento farmacológico con antiagregantes y anticoagulantes. Entre estos últimos se encuentran los derivados de heparinas y, recientemente, los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs). Todos estos tratamientos podrían aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos, también asociados a morbi-mortalidad, por lo que la magnitud de ese riesgo también debe tenerse en cuenta para la elección del tratamiento más adecuado. Otros factores como la duración del tratamiento, la pauta de administración (inyectable, vía oral, una o dos veces al día), la adherencia al tratamiento asociada o la relación coste-efectividad también se deben tener en consideración.

2. Situación en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Práctica clínica en distintos centros de Navarra:

- En la Clínica Ubarmin (CHN-D) el responsable de la profilaxis antitrombótica es el Servicio de Medicina Interna. Anteriormente utilizaban heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y después pasaron a utilizar ACODs de forma rutinaria como primera opción, salvo en pacientes previamente anticoagulados o antiagregados. Durante el ingreso se emplean HBPM (o fondaparinux en caso de alergia) para evitar las complicaciones de la vía oral asociadas a las náuseas y vómitos postoperatorios. Ocasionalmente se reintroduce la anticoagulación en pacientes tratados previamente por fibrilación auricular unos días tras la intervención si toleran la vía oral y si no hay sangrados en las heridas.
- En el CHN-B se realizan las cirugías por fractura de cadera. Se encarga de la profilaxis de estos pacientes Medicina Interna (junto con Geriátría en >75 años) o Hematología por interconsulta. Se utilizan HBPM (bemiparina 3500 UI/24h durante el ingreso) hasta un mes después del alta.
- En el Hospital García Orcoyen (Estella) son los traumatólogos los responsables de la profilaxis antitrombótica y emplean heparinas por tener mayor experiencia en su manejo. No están habituados al uso de ACODs y les plantearía problemas especialmente en pacientes con insuficiencia renal, hepática u otras características que requirieran una individualización del tratamiento.
- En el Hospital Reina Sofía (Tudela) los responsables de la tromboprofilaxis son los traumatólogos, que prescriben el tratamiento tanto en el ingreso como al alta. Se emplean generalmente heparinas, salvo algún traumatólogo que suele pautar ACODs en las prótesis.

GLOSARIO

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
ATC	Artroplastia total de cadera
ATR	Artroplastia total rodilla
C	Control
DE	Desviación estándar
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EP	Embolismo pulmonar
FDA	Food and Drug Administration
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
I	Intervención
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
NNT	Número necesario a tratar
PVP	Precio de venta al público
RCEI	Ratio Coste Efectividad Incremental
RR	Riesgo relativo
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RR	Riesgo relativo
TSQM	Treatment Satisfaction Questionare for Medication
TVP	Trombosis venosa profunda

Datos del SNS-O:

A continuación se muestran los datos proporcionados por el Servicio de Control y Análisis del Coste sobre el número de intervenciones por fractura de cadera, artroplastias de rodilla y de cadera realizadas en el SNS-O durante el periodo 2017-2019:

Tabla 1. Número de intervenciones realizadas en el SNS-O entre 2017 y 2019:

Tipo de intervención	2017				2018				2019			
	CHN	HGO	HRS	Total	CHN	HGO	HRS	Total	CHN	HGO	HRS	Total
Artroplastia cadera	629	51	74	754	616	38	89	743	527	49	65	641
Artroplastia rodilla	504	59	110	673	544	55	112	711	528	61	84	673
Fractura de cadera	343	100	164	607	384	105	131	620	401	88	159	648
Total	1.476	210	348	2.034	1.544	198	332	2.074	1.456	198	308	1.962

CHN: Complejo Hospitalario de Navarra; HGO: Hospital García Orcoyen, HRS: Hospital Reina Sofía

Datos del CHN-D:

Los datos proporcionados por Medicina Interna del Complejo Hospitalario D (Clínica Ubarmin) se muestran a continuación:

Tabla 2. Número de intervenciones realizadas en el CHN-D entre 2011 y 2016:

Tipo de intervención	N.º Total	N.º Total descartando los pacientes previamente anticoagulados
Prótesis total de rodilla	2.142	2.008
Recambio de prótesis total de rodilla	128	124
Prótesis total de cadera	1.782	1.675
Recambio de prótesis total de cadera	141	127
Total	4.193	3.934

Tabla 3. Tipo de anticoagulación empleada en las intervenciones realizadas en el CHN-D entre 2011 y 2016 en pacientes sin anticoagulación previa:

Anticoagulación	N.º De intervenciones descartando los pacientes previamente anticoagulados
Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)	2.234
Heparina	1.685
No anticoagulación	11
Fondaparinux	4
Total	3.934



Eventos tromboembólicos entre 2011 y 2016:

Las trombosis venosas profundas (TVP) se confirmaron mediante Ecografía doppler de la extremidad y los embolismos pulmonares (EP) mediante angioTC. Se evidenciaron 17 eventos tromboembólicos: 15 TVP y 2 EP (1 sin confirmación). De los 17 eventos, 12 (70,6%) ocurrieron durante el ingreso hospitalario y 5 (29,4%) al alta (4 TVP y 1 EP no confirmado). De estos 5 eventos que ocurrieron al alta, 2 TVP se dieron en pacientes que habían iniciado ACODs, 2 TVP en pacientes con heparina y el único EP ocurrió en un paciente en el cual no se inició anticoagulación tras la intervención.

Eventos hemorrágicos entre 2011 y 2016:

Se observaron 112 eventos hemorrágicos. De estos, 26 eventos ocurrieron al alta, 18 con heparina y 8 con ACODs.

A continuación se muestra el número de intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo en el CHN-D entre el 01/01/2018 y el 01/01/2019:

Tabla 4. Número de intervenciones realizadas en el CHN-D entre el 01/01/2018 y 01/01/2019

Tipo de intervención	N.º
Prótesis total de rodilla	471
Recambio de prótesis total de rodilla	25
Prótesis total de cadera	424
Recambio de prótesis total de cadera	31
Total	1.114

3. Pregunta de investigación

A continuación se detallan los elementos de la pregunta de investigación establecida.

Tabla 5. Pregunta de investigación:

Criterios PICO de selección	
P (población)	<p>Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sometidos a cirugía electiva de artroplastia de cadera o rodilla sin tratamiento previo con anticoagulación o antiagregación. <p><u>Subgrupo:</u> artroplastia de cadera / artroplastia de rodilla</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes intervenidos por fractura de cadera sin tratamiento previo con anticoagulación o antiagregación
I (intervención) y C (comparación)	<ul style="list-style-type: none"> • ACODs* vs. heparinas (sólo artroplastias) • Antiagregación vs. heparinas • ACODs vs antiagregación (sólo artroplastias)
O (outcomes)	<p>Claves</p> <p>Mortalidad EP TVP de cualquier tipo y TVP sintomática Hemorragia mayor Infección profunda de herida quirúrgica Reintervención quirúrgica</p>
	<p>Importantes</p> <p>Hemorragia no mayor con repercusión clínica Hematoma en extremidad inferior Infección superficial de herida quirúrgica Resultados de funcionalidad: movilidad, rigidez, etc.</p>
	<p>No Importantes</p> <p>Adherencia al tratamiento, satisfacción/comodidad del paciente</p>
*ACODs: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban	

Se llevará a cabo una estimación de la relación coste-efectividad comparando las diferentes alternativas evaluadas.

4. Criterios para la selección de estudios

Se consideraron estudios que incluían el tratamiento con apixaban, dabigatrán, rivaroxaban o edoxaban en lo referente a los ACODs, y con HBPM o fondaparinux en lo referente a heparinas.

Se excluyeron estudios de determinación de dosis o rango de dosis y estudios dosis-respuesta.

En el caso de estudios que incluyen una población más amplia que la de interés, el estudio se incluyó si la mayoría de los participantes del estudio en cuestión presentaban la condición de interés o si, aun siendo la población de interés un porcentaje minoritario del total de participantes del estudio, se proporcionaban datos específicos de dicho subgrupo.

5. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en marzo de 2020 en MedLine y The Cochrane Library. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. Aunque no se incluyeron revisiones sistemáticas se revisaron sus referencias para identificar potenciales ensayos clínicos que cumplieren los criterios de inclusión.

Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas y organizaciones sanitarias.

Algunas guías citadas en este informe utilizan los grados de recomendación del sistema GRADE. Se resumen las categorías posibles a continuación:

Grado de recomendación

- 1A. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta
- 1B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada
- 1C. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja
- 2A. Recomendación débil, calidad de la evidencia alta
- 2B. Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada
- 2C. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja

6. Revisión de la evidencia disponible

6.1. Pacientes sometidos a cirugía electiva de artroplastia de cadera o rodilla

6.1.1. ACODs vs heparinas

Se han identificado diferentes revisiones sistemáticas que evalúan las heparinas frente a distintos comparadores para la profilaxis antitrombótica en pacientes sometidos a cirugía electiva de artroplastia de cadera o rodilla.³⁻⁵ Se han seleccionado los ensayos clínicos (ECAs) de estas revisiones que analizan la comparación de interés. Las características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos se muestran en el apéndice A.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Tabla 6. Resultados de la comparación ACODs vs. HBPM

Tipo variable de resutado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	n.º sujetos con evento/total sujetos		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad evidencia (GRADE)
			ACOD	HBPM			
Claves	Mortalidad	14 (33.919)	23/18.207 (0,13%)	19/15.712 (0,12%)	RR: 1,00 (0,55-1,79) I ² =0%	RAR: -0,01% (-0,09%, 0,07%)	Muy baja ^a
	EP	15 (30.922)	42/16.316 (0,26%)	38/14.606 (0,26%)	RR: 0,99 (0,64-1,52) I ² =29%	RAR: 0% (-0,11%, 0,12%)	Muy baja ^a
	TVP	16 (27.367)	1437/14.682 (11,8%)	1332/12.685 (10,5%)	RR:0,64 (0,51-0,82) I ² =87% NNT: 140	RAR: 0,71% (-0,01%, 1,43)	Muy baja ^b
	TVP sintomática	15 (32.716)	65/17.743 (0,37%)	86/14.973 (0,57%)	RR=0,61 (0,43-0,85) I ² =38% NNT: 480	RAR: 0,21% (0,05%, 0,36%)	Moderada ^c
	Hemorragia mayor	15(36.325)	154/19.563 (0,79%)	122/16.762 (0,73%)	RR: 0,97 (0,76-1,23) I ² =27%	RAR: -0,06% (-0,24%, 0,12%)	Muy baja ^a
	Infección de herida quirúrgica*	5 (10.664)	28/5334 (0,52%)	31/5330 (0,58%)	RR: 0,90 (0,54-1,50) I ² =0%	RAR: 0,06% (-0,23%, 0,35%)	Muy baja ^a
	Reintervención	8 (23.430)	20/13.076 (0,15%)	12/10.354 (0,12%)	RR: 1,21 (0,60-2,43) I ² =0%	RAR: -0,04% (-0,14%, 0,06%)	Muy baja ^a
Importantes	Hemorragia no mayor clínicamente significativa	14 (35.624)	650/19.213 (3,38%)	507/16.411 (3,09%)	RR: 1,06 (0,94-1,19) I ² =0%	RAR: -0,29% (-0,66%, 0,07%)	Moderada ^c
	Hematoma en extremidad inferior	5 (11.060)	63/6110 (1,03%)	36/4950 (0,73%)	RR: 1,03 (0,69-1,54) I ² =0%	RAR: -0,3% (-0,66%, 0,05%)	Muy baja ^a

*Los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen profunda de superficial)

^aSe reducen dos niveles por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por riesgo de sesgo (irregularidades en varios ECAs, ver apartado Análisis de sensibilidad)

^bSe reducen dos niveles por inconsistencia (alta heterogeneidad) y un nivel por riesgo de sesgo (irregularidades en varios ECAs, ver apartado Análisis de sensibilidad)

^cSe reduce un nivel por riesgo de sesgo (irregularidades en varios ECAs, ver apartado Análisis de sensibilidad)

^dSe reducen dos niveles por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

Se identificaron 16 ECAs que analizaban la comparación entre el uso de ACODs y HBPM en artroplastia de cadera o rodilla.⁶⁻²¹ Las características de los estudios se muestran en el apéndice A.

Entre las variables clave solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de TVP sintomáticas (RR=0,61 IC95% 0,43-0,85; NNT=480) y en la incidencia de TVP en términos relativos (RR=0,64 IC95% 0,51-0,82; NNT=140) a favor de los ACODs. Sin embargo, en esta última se encontró gran heterogeneidad y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos absolutos (RAR: 0,71% (IC95% -0,01%, 1,43%)).

Los resultados fueron similares entre los grupos en mortalidad, EP, hemorragia mayor, infección de herida quirúrgica y reintervenciones.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables importantes, incluyendo hemorragia no mayor clínicamente relevante, hematoma o resultados de funcionalidad.

Solo un estudio analizó resultados de funcionalidad, encontrando mejoras similares en la escala Harris Hip Score entre el preoperatorio [ACOD, HHS=44; HBPM, HHS=45] y 3 meses después [ACOD, HHS=77; HBPM, HHS=78].

La 9ª Guía de la American College of Chest Physicians (ACCP) de 2012 sugiere la posibilidad de diferentes alternativas para la profilaxis de tromboembolismo en artroplastia total de cadera o rodilla, aunque establece las heparinas de bajo peso molecular como primera opción sobre todas las demás.¹ Por el contrario, la guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) para la prevención de tromboembolismo en pacientes quirúrgicos hospitalizados sugiere en la artroplastia total de cadera o rodilla, si se emplean anticoagulantes, utilizar preferiblemente ACODs (recomendación condicional basada en calidad de la evidencia moderada).²²

En las figuras 1-8 se muestran los resultados por estudio y agregados para cada variable de interés.

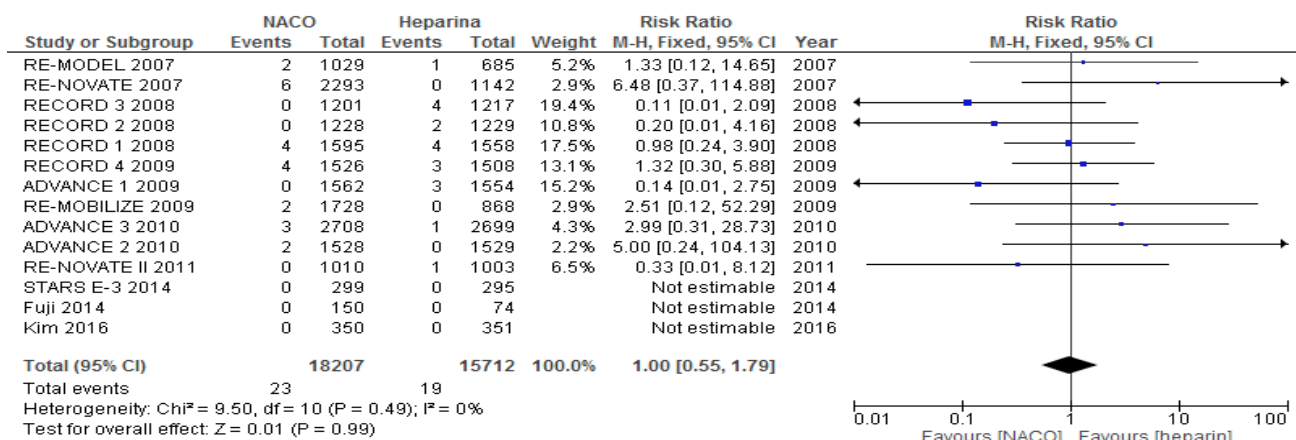


Figura 1. Mortalidad de ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

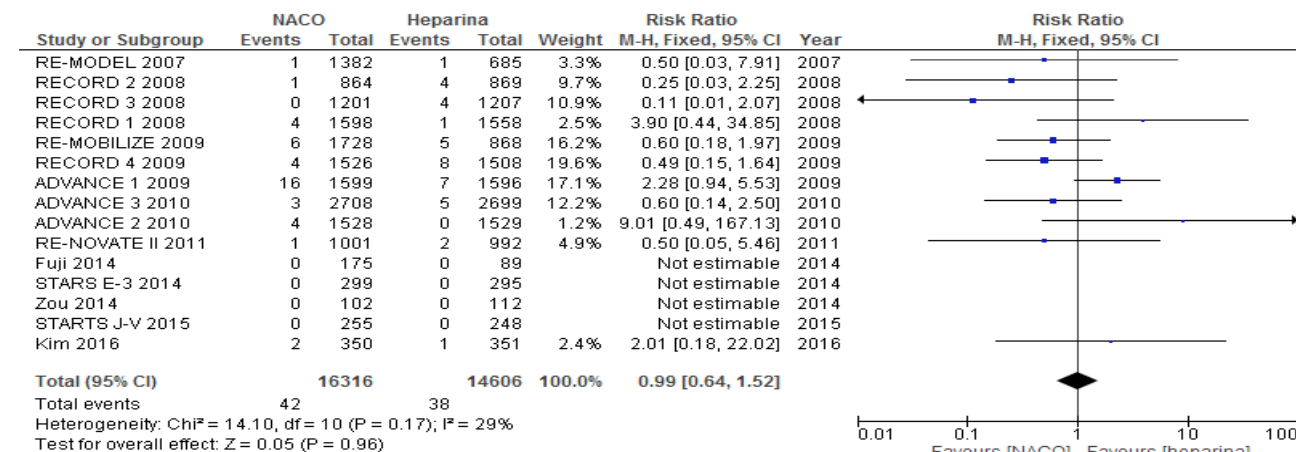


Figura 2. EP en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

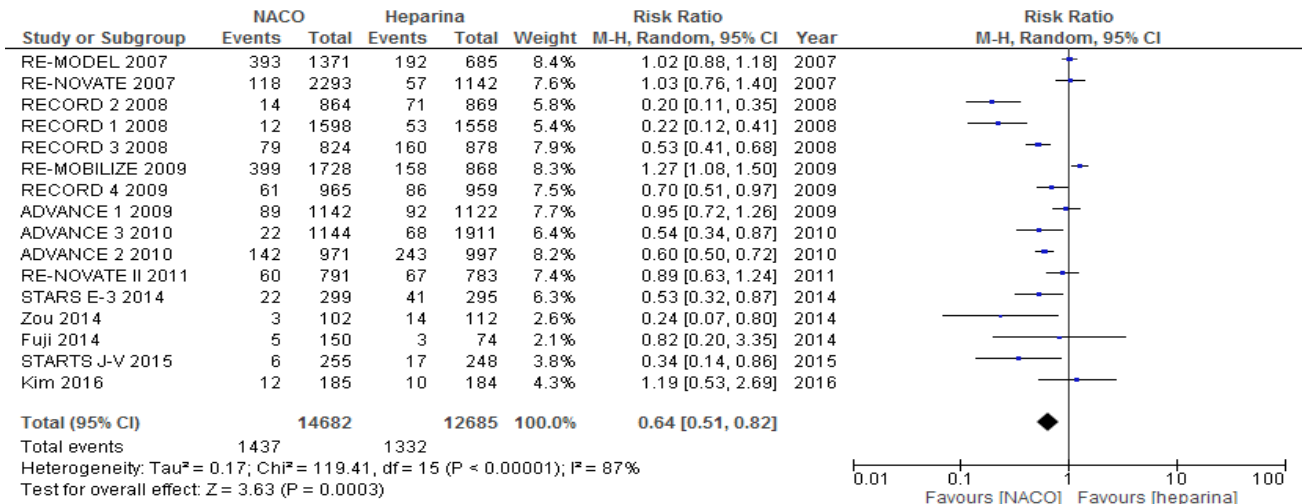


Figura 3.a TVP en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

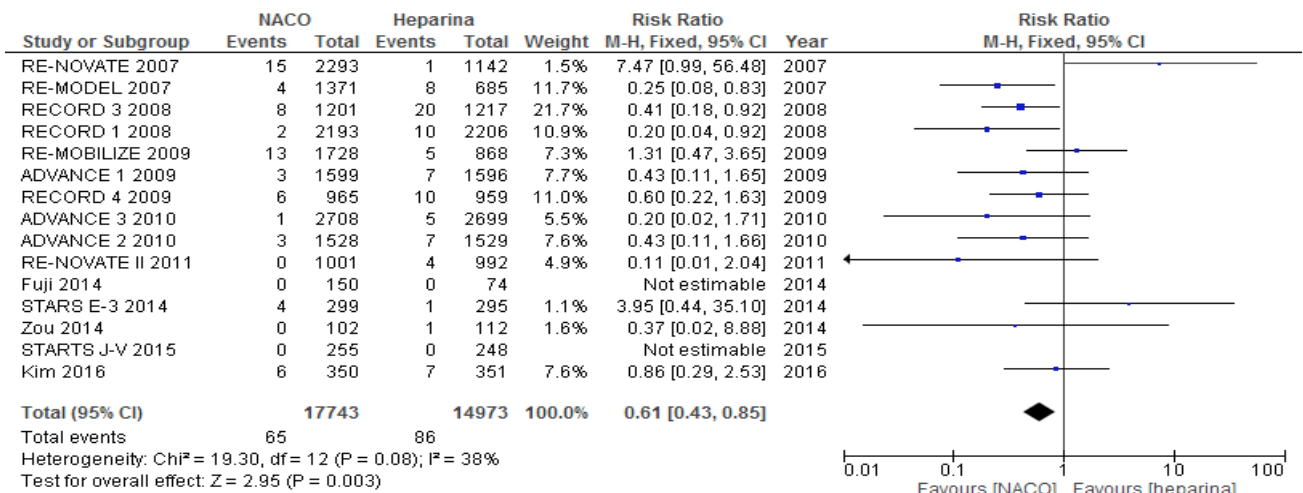


Figura 3.b TVP sintomática en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

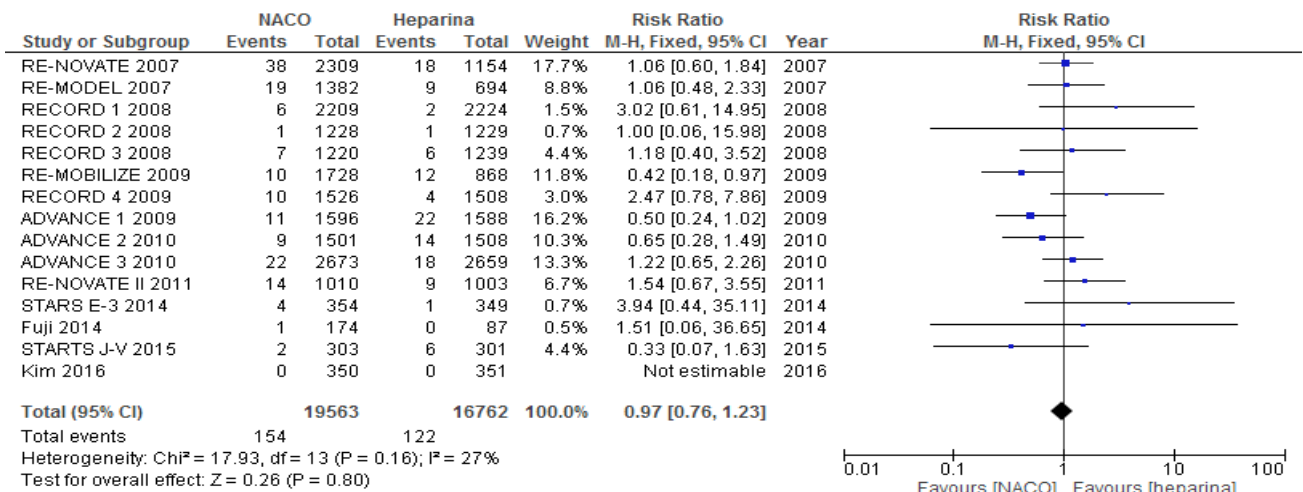


Figura 4. Hemorragia mayor en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

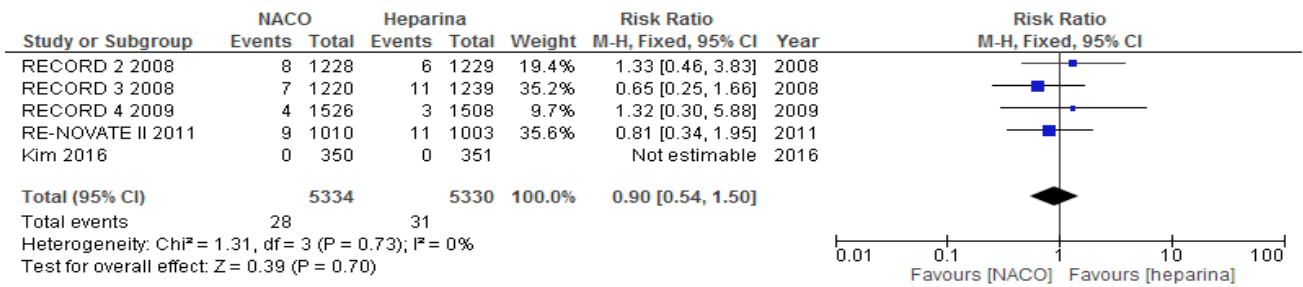


Figura 5. Infección de la herida quirúrgica en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

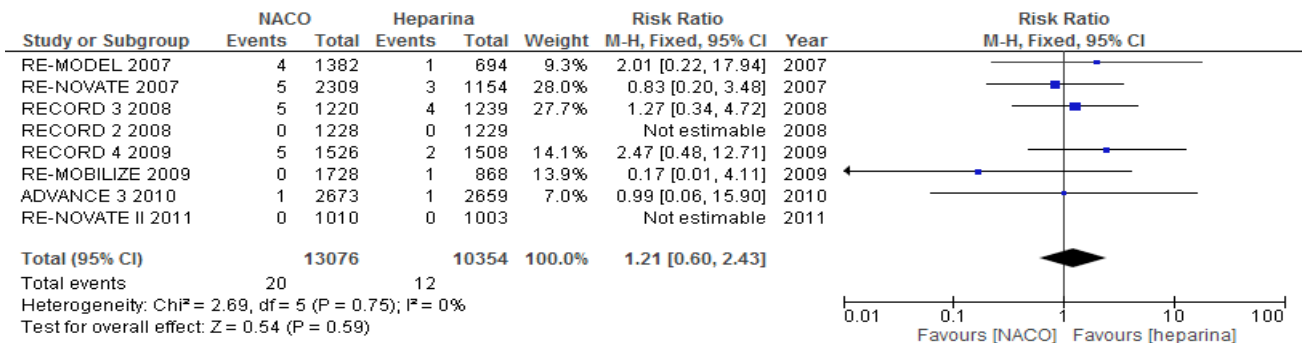


Figura 6. Hemorragia que requiere reintervención en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)

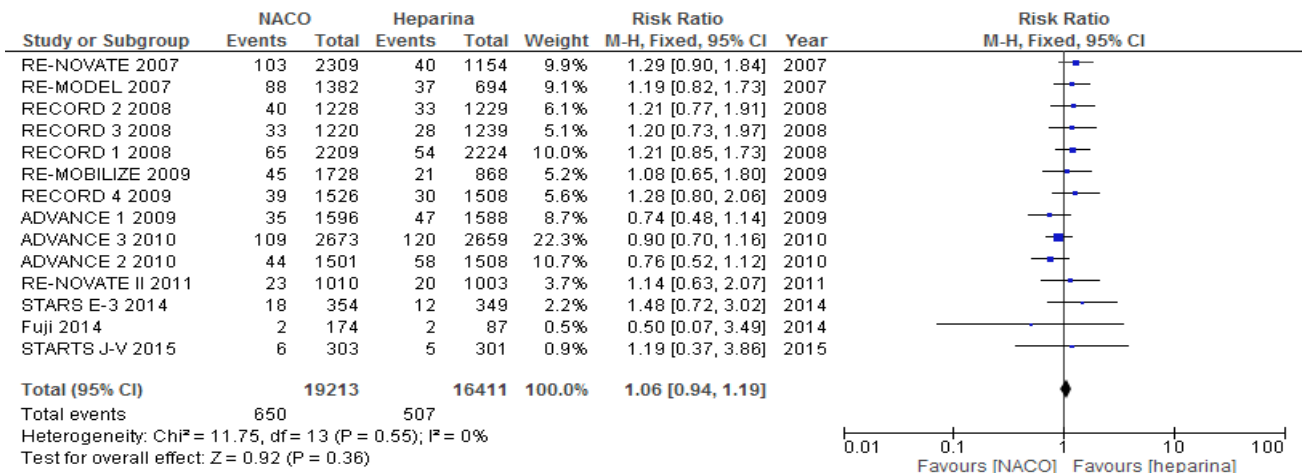


Figura 7. Hemorragia no mayor clínicamente significativa en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)



Figura 8. Hematoma en ACODs vs. HBPM (elaboración propia)



Al analizar de forma separada los subgrupos de artroplastia de cadera y artroplastia de rodilla los resultados son similares a los obtenidos de forma global, excepto en el caso de las TVP sintomáticas en artroplastias exclusivamente de cadera, donde se pierde la significación estadística (RR=0,55 IC95% 0,15-2,05; $I^2=63\%$) (ver apéndice B).

Es necesario considerar también las diferencias entre los distintos fármacos en caso de que sea preciso intervenir al paciente de forma urgente, por sangrado, sospecha de infección u otras causas. Para evitar un alto riesgo hemorrágico los ACODs requerirían esperar un tiempo mayor antes de intervenir. En el **Apéndice C** se muestran las recomendaciones para cada fármaco en caso de requerir cirugía durante el tratamiento.

En cuanto a la **adherencia al tratamiento**, en los **ensayos clínicos** estos datos suelen ser mucho más altos que los que se dan en la práctica clínica habitual, al ser en el contexto controlado de un ensayo clínico. Los datos disponibles al respecto en los 16 ECA que analizan esta comparación son los siguientes:

En el ADVANCE-3 la adherencia media fue superior al 99% en los dos grupos,⁶ en el RECORD-1 el cumplimiento <80% fue similar en ambos grupos (0,7%),⁸ y en el STARS E-3 fue de un 2,8% en el grupo edoxaban y un 1,1% con enoxaparina.¹⁹ En el RECORD 2 el cumplimiento inadecuado fue similar (1,4% rivaroxaban vs 1% enoxaparina),¹³ al igual que el cumplimiento insuficiente en el RECORD 3 (0,4% rivaroxaban vs 0,5% enoxaparina)¹⁴ y el RECORD 4 (1,1% rivaroxaban vs 1% enoxaparina),¹⁵ mientras que en el estudio STARS J-V²¹ fue de un 6,8% con edoxaban vs 9,2% con enoxaparina. En el estudio de Fuji et al. (2014) el cumplimiento del tratamiento fue de 100% con edoxaban vs. 95,9% con enoxaparina.²⁰ En el estudio RE-MOBILIZE la proporción de pacientes que completó el tratamiento como estaba planeado fue similar (92% dabigatran vs 90% enoxaparina).¹⁷ Ninguno de ellos proporciona datos relacionados con la satisfacción del paciente.

Para analizar resultados relacionados con la adherencia al tratamiento se dispone de algunos **estudios realizados en condiciones de práctica clínica habitual**.

El estudio español SALTO tenía el objetivo de valorar y comparar la adherencia y la satisfacción a la profilaxis tromboembólica ambulatoria (inyectable y oral), en condiciones de práctica clínica habitual.²³ Analizaron 2 cohortes consecutivas de pacientes (480 y 366 respectivamente) intervenidos de artroplastia total de cadera o rodilla en 120 hospitales españoles públicos y privados, de 14 comunidades autónomas, a los que se indica la profilaxis tromboembólica ambulatoria inyectable y oral, respectivamente. Los pacientes con anticoagulantes inyectables al alta habían recibido también un anticoagulante inyectable durante el ingreso, mientras que los que recibieron anticoagulantes orales de forma ambulatoria podían haber recibido durante el ingreso tratamiento inyectable u oral. En todos los casos los pacientes debían haber recibido al menos una semana de tratamiento anticoagulante al alta. Se excluyeron en el grupo de medicación inyectable aquellos pacientes que habían recibido tratamiento profiláctico con antitrombóticos inyectables anteriormente o que padecían diabetes insulínica dependiente. Se mantuvieron al margen del estudio los pacientes con dificultad para comprender y responder los cuestionarios, así como aquellos que presentaban alteraciones cognitivas que comprometían su capacidad para firmar el consentimiento informado. Todos los pacientes recibieron la información según la práctica clínica habitual de su hospital. Mediante cuestionarios específicos, se recoge información sobre cumplimiento terapéutico y satisfacción, además de datos sociodemográficos. La recogida de datos

de los pacientes se realizó en el contexto de una visita ambulatoria rutinaria, entre una semana después del alta hospitalaria y hasta 8 semanas después de la intervención quirúrgica: media de 33,2 días en la primera cohorte y 45,3 días en la segunda cohorte.

Los cuestionarios comprendían dos partes, la primera cumplimentada por el cirujano con datos sociodemográficos, de enfermedad actual y cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green, ampliamente empleado para estimar este aspecto, con 4 preguntas cerradas dicotómicas); la segunda cumplimentada por el paciente, que comprendía la escala de satisfacción Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) simplificada (3 dimensiones en 11 ítems con escala visual analógica 0-100 sobre efectos secundarios, conveniencia y satisfacción global), y una batería de preguntas de satisfacción general.

La media de edad de los participantes fue de 69,1 años (DE 10,5), con un 65,1% de mujeres, y no se observaron diferencias significativas entre los tratados con anticoagulantes orales e inyectables en sus características clínicas o sociodemográficas. Entre los que utilizaron inyectables, un 35% declaró que se lo autoadministraba, en un 46% lo realizaba un familiar y en un 19% precisaba de personal sanitario.

La adherencia al tratamiento se analizó mediante el estudio de 3 variables: abandono del tratamiento, cumplimiento y satisfacción. Las tasas de abandono (9,5 vs. 4,1%; $p=0,013$), la satisfacción general (respuesta mucho/muchísimo: 37,0 vs. 83,4%; $p<0,0001$) y la escala de satisfacción de TSQM fueron más favorables en la cohorte de la profilaxis oral. La puntuación de las 3 dimensiones evaluadas en la escala de satisfacción TSQM fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron el tratamiento vía oral: puntuación de satisfacción respecto a efectos secundarios 92,9 vs 98,7; conveniencia 58,1 vs 83,9; satisfacción global 67,8 vs 82,8 ($p<0,05$ en todos ellos). En la cohorte de pacientes que utilizaron inyectables, un 47% refirió quejas sobre el dolor de la inyección y un 76% sobre hematoma en la zona de punción.

No hallaron diferencias significativas en el cumplimiento terapéutico entre ambas pautas, aunque en ambos casos fue subóptimo (cumplidores según test de Morisky-Green: 53,49% inyectable vs. 59,05% oral; $p=0,130$).

Los pacientes tratados por vía oral recibieron y/o solicitaron más información que los pacientes tratados por vía parenteral, comprendieron en mayor porcentaje las instrucciones, tuvieron menor dificultad en la aplicación del tratamiento y este interfirió en menor medida en su vida diaria, de forma estadísticamente significativa.

Debe tenerse en cuenta que tanto el cumplimiento como la satisfacción pueden verse afectadas por la información relativa a la profilaxis proporcionada por el personal sanitario durante la estancia hospitalaria. El estudio SALTO fue promovido por Bayer Hispania S.L., fabricante de rivaroxaban, y los autores declaran no tener conflictos de intereses en el estudio.

Otro estudio publicado por Moreno et al. en 2020 intenta determinar el impacto de la vía de administración y la pauta de tratamiento en la adherencia al tratamiento tromboprolifáctico tras artroplastia de cadera o rodilla.²⁴ Realizan un estudio de cohortes prospectivo con pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla a los que se les prescribió apixaban, rivaroxaban o enoxaparina durante 35 días después del procedimiento. El tratamiento elegido dependía de las recomendaciones de las guías de práctica clínica locales y la preferencia del médico. A todos los pacientes se les dio información sobre la tromboprolifaxis antes de la intervención (folleto e invitación a charla educativa), y antes del alta hospitalaria. Definieron 3 cohortes: 1) pacientes que recibían tratamiento inyectable una vez al día (enoxaparina), 2) anticoagulante oral una vez al día (rivaroxaban) y 3) anticoagulante oral dos



veces al día (apixaban). Se definió la falta de adherencia como la omisión de al menos una toma para enoxaparina y rivaroxaban y al menos dos tomas para apixaban durante el periodo de tratamiento.

Se registraron los datos de adherencia mediante el cuestionario Hermes modificado realizado de forma telefónica (cuestionario con 7 ítems).

Incluyeron a 520 pacientes (153 apixaban, 155 enoxaparina y 212 rivaroxaban), con una mediana de edad de 65,5 años y un 70% de mujeres. El 6% de los pacientes se clasificó como no adherente, 26 por omisión de dosis y 8 por dejar el tratamiento.

Globalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con adherencia al tratamiento: apixaban 90,8%, enoxaparina 94,2% y rivaroxaban 96,2% ($p=0,101$), ni al comparar los dos tratamientos administrados una vez al día ($p=0,360$), aunque al comparar la administración de anticoagulantes orales en una dosis diaria frente a dos dosis diarias sí que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de la dosis diaria ($p=0,033$). Esto apunta a que la pauta de administración podría tener también un papel sobre la adherencia, además de la vía de administración.

Granero et al. publicaron un subanálisis con los datos españoles del estudio observacional internacional XAMOS, que incluyó a pacientes > 18 años que recibieron rivaroxaban o tratamiento estándar tras artroplastia de cadera o rodilla.²⁵ Se incluyeron 801 pacientes: 410 recibieron rivaroxaban y 391 tratamiento estándar (un 64,7% heparina, un 24% fondaparinux y un 11% dabigatran). La edad media fue de 69,5 años en el grupo rivaroxaban y 69,2 en el grupo de tratamiento estándar, y un 62,0 y 62,9% fueron mujeres, respectivamente. No se encontraron diferencias entre los grupos, salvo en la presencia de fibrilación auricular (mayor en el grupo de tratamiento estándar). Un 88% de los tratados con rivaroxaban frente a un 63,2% con el tratamiento estándar se autoadministró la medicación. Al finalizar el tratamiento un 67,6% de los pacientes con rivaroxaban frente a un 46,3% con el tratamiento estándar refirieron muy buena tolerabilidad y un 62% vs 45% refirieron que el tratamiento les resultó muy cómodo. Este estudio estaba financiado por Bayer Healthcare y los autores declararon no tener conflictos de interés.

Bonarelli et al. realizaron un estudio prospectivo en un único centro en Italia, analizando datos de adherencia al tratamiento mediante cuestionarios telefónicos de pacientes que eran sometidos a artroplastia de cadera y recibían tromboprolifaxis con dabigatran o dalteparina durante 35 días tras la intervención.²⁶ Incluyeron 532 pacientes (307 dabigatran y 225 dalteparina). Un 10,9% de los pacientes con dabigatran y un 14,3% con dalteparina se consideraron incumplidores (omitieron más de una dosis de tratamiento) ($p=0,5$).

Algunos estudios no comparativos en vida real muestran diferentes rangos de adherencia al tratamiento tromboprolifático en esta indicación. Wilke et al. encuentran una adherencia al tratamiento con heparinas de entre un 79 y un 87% en función de la definición de adherencia,²⁷ mientras que Carrothers et al. encontraron una adherencia a rivaroxaban del 83%²⁸ y Lebel et al. del 98% con dabigatran.²⁹

Análisis de sensibilidad

De los 16 ECAs que estudiaron la comparación ACODs vs heparinas, 14 fueron financiados y patrocinados por las empresas farmacéuticas que comercializan los ACODs, y solo dos fueron estudios independientes.

Cuatro de los 16 ECAs incluidos en esta comparación corresponden a los ensayos RECORD 1, 2, 3 y 4, estudios pivotaes del rivaroxaban para la prevención de tromboembolismo venoso en artroplastia de cadera (RECORD 1 y 2) y rodilla (RECORD 3 y 4). Es necesario señalar que diversas inspecciones de la FDA encontraron importantes deficiencias que podrían reducir la fiabilidad de sus resultados.³⁰ En todos ellos se detectaron irregularidades como falsificación de los datos, incumplimientos en la notificación de efectos adversos, registro de la información inadecuado o incorrecto y violaciones del protocolo, incluyendo incumplimiento no autorizado del ciego o aleatorización inadecuada de los pacientes. En el caso del RECORD 4 el alcance de las irregularidades fue tan amplio que la FDA lo excluyó de la evaluación de esta nueva indicación del fármaco, al considerar que sus datos no eran fiables. A pesar de ello, la publicación del RECORD 4 no menciona ningún problema en relación a la integridad de sus datos ni ha sido retractada, y ha sido citada más de 1100 veces por otros investigadores e incluida en revisiones sistemáticas y metanálisis.³¹

Por este motivo se ha realizado en este informe un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios RECORD 1, 2, 3 y 4. Los resultados se muestran en el apéndice D. Al excluir dichos estudios no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable.

No se conocen irregularidades en los 12 ECAs restantes, aunque los informes sobre las inspecciones de la FDA no se revelan de forma proactiva y es difícil acceder a esta información, por lo que se desconoce la frecuencia con la que se descubren las irregularidades de la investigación. Sí son bien conocidos algunos problemas graves en ensayos con los mismos fármacos para otras indicaciones.³⁰⁻³² Por ejemplo, en el estudio ARISTOTLE con apixaban para la fibrilación auricular las inspecciones de la FDA encontraron también irregularidades como falsificación de los datos, incumplimientos en la notificación de efectos adversos, registro de la información inadecuado o incorrecto y violaciones del protocolo.³⁰ En una inspección inicial en un centro en China se detectó que las historias clínicas habían sido manipuladas. Si se hubieran excluido los datos solo de ese centro, la significación estadística obtenida para la mortalidad en el ensayo ARISTOTLE habría desaparecido. Los técnicos de la FDA recomendaron retirar del ensayo a este centro y otros 23 centros chinos igualmente sospechosos, sin embargo, en todos los análisis se utiliza el full data set sin excluir a los centros fraudulentos.³² En el ensayo RE-LY con dabigatran los evaluadores de la FDA expresaron su preocupación por una posible infranotificación de eventos y por la cantidad de errores en el data set, lo que requirió un nuevo envío de datos por parte de la compañía. Además, a pesar de que algunos autores se lo solicitaran, la compañía se negó a aportar información sobre los eventos adversos graves totales registrados.³² En el ensayo ROCKET-AF de rivaroxaban para fibrilación auricular se han reconocido defectos en los dispositivos de medición de INR de los pacientes con warfarina que pudieron afectar a los resultados, existen importantes sospechas de una rotura deliberada del ciego por parte de la compañía, y se produjeron continuas modificaciones del plan de análisis estadístico.³² Esta información reduce también la confianza sobre la fiabilidad de los estudios con anticoagulantes orales de acción directa. Por ello, adicionalmente se realizó otro análisis de sensibilidad incluyendo únicamente los 2 estudios independientes que suman un total de 915 pacientes^{11,33}. Los resultados se muestran en el apéndice E. En ninguno de los estudios hubo casos de mortalidad, hemorragia mayor o infección de herida quirúrgica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que analizan, incluyendo embolismo pulmonar y TVP.

6.1.2. Antiagregantes vs. heparinas

Se identificaron 6 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la antiagregación frente a heparinas en pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera o rodilla.^{12,34-38} Las características de los estudios se muestran en el apéndice F. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Tabla 7. Resultados de la comparación antiagregantes vs. heparinas

Tipo variable de resultado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	n.º sujetos con evento/total sujetos		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad evidencia (GRADE)
			Antiagregación	HBPM			
Claves	Mortalidad	2 (906)	0/446 (0%)	1/460 (0,2%)	RR: 0,35 IC95% (0,01, 8,47); I ² = no aplicable	RAR: 0,22% (-0,79%, 1,09%)	Muy baja ^a
	Embolismo pulmonar	6 (1557)	7/780 (0,9%)	7/777 (0,9%)	RR: 0,96 IC95% (0,40,2,33); I ² = 32%	RAR: 0% (-1,05%, 1,05%)	Muy baja ^b
	TVP	6 (1557)	55/780 (7,1%)	60/777 (7,7%)	RR: 0,90 IC95% (0,64, 1,26); I ² = 68%	RAR: 0,67% (-1,96%, 3,29%)	Muy baja ^c
	TVP sintomática	2 (1000)	3/490 (0,61%)	3/510 (0,59%)	RR: 1,03 IC95% (0,21, 5,10); I ² = 0%	RAR: -0,02% (-1,22%, 1,21%)	Muy baja ^a
	Hemorragia mayor*	5 (1474)	35/725 (4,8%)	30/749 (4,0%)	RR: 1,15 IC95% (0,81, 1,62); I ² = 0%	RAR: -0,82% (-2,95%, 1,34%)	Baja ^d
	Infección profunda herida quirúrgica	2 (906)	8/446 (1,8%)	7/460 (1,5%)	RR: 1,39 IC95% (0,31, 6,15); I ² = no aplicable	RAR: -0,27% (-2,09%, 1,6%)	Muy baja ^e
	Cirugía de revisión de artroplastia	0	--	--	--	--	--
Importantes	Hemorragia no mayor con repercusión clínica	1 (785)	2/385 (0,5%)	4/400 (1%)	RR: 0,52 IC95% (0,10, 2,82); I ² = no aplicable	RAR: 0,48% (-1,11%, 1,97%)	Muy baja ^f
	Hematoma	4 (1179)	67/595 (11,3%)	80/584 (13,7%)	RR: 0,85 IC95% (0,66, 1,08); I ² = 0%	RAR: 2,44% (-1,36%, 6,22%)	Muy baja ^g
	Infección superficial herida quirúrgica	2 (906)	8/446 (1,8%)	7/460 (1,5%)	RR: 1,19 IC95% (0,43, 3,24); I ² = no aplicable	RAR: -0,27% (-2,09%, 1,6%)	Muy baja ^h
	Funcionalidad	0	--	--	--	--	--

TVP: trombosis venosa profunda

*Se adoptó la definición de hemorragia mayor establecida por la International Society on Thrombosis and Haemostasis, que incluye el sangrado fatal, sangrado sintomático en áreas u órganos críticos, y/o el sangrado que produce un descenso de la hemoglobina ≥ 20 g/L o que requiere transfusión de ≥ 2 unidades de sangre completa o eritrocitos³⁹.

^aSe reducen dos niveles por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por sesgo de publicación (solo se dispone de datos de 2 estudios)

^bSe reducen dos niveles por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por limitaciones en el diseño de los estudios (no cegamiento o no se indica si se realizó cegamiento en 5 de los 6 estudios)

^cSe reducen dos niveles por limitaciones en el diseño de los estudios (no cegamiento o no se indica si se realizó cegamiento en 5 de los 6 estudios), un nivel por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por inconsistencia (elevada heterogeneidad)

^dSe reduce un nivel por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por limitaciones en el diseño de los estudios (no cegamiento o no se indica si se realizó cegamiento en 4 de los 5 estudios)

^eSe reducen dos niveles por imprecisión (intervalo de confianza amplio) y un nivel por sesgo de publicación (solo se dispone de datos de 2 estudios)

^fSe reducen dos niveles por sesgo de publicación (solo se dispone de datos de un estudio) y por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

^gSe reduce un nivel por limitaciones en el diseño de los estudios (no se indica si se realizó cegamiento en 3 de los 4 estudios) y un nivel por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

^hSe reduce un nivel por sesgo de publicación (solo se dispone de datos de dos estudios) y un nivel por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables claves ni importantes.

La 9ª Guía de la American College of Chest Physicians (ACCP) de 2012 recomienda entre las alternativas para la profilaxis de tromboembolismo en artroplastia total de cadera o rodilla el uso de AAS durante al menos 10-14 días (Grado 1B), aunque establece las heparinas de bajo peso molecular como primera opción sobre todas las demás.¹

La Guía europea sobre profilaxis de tromboembolismo venoso perioperatorio recomienda el AAS como una

opción para la prevención de tromboembolismo tras artroplastia total de cadera o rodilla (Grado 1B), sugiriendo su uso en pacientes sin alto riesgo de tromboembolismo (Grado 2C) o un alto riesgo de sangrado (Grado 2C).⁴⁰ La guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) para la prevención de tromboembolismo en pacientes quirúrgicos hospitalizados sugiere en la artroplastia total de cadera o rodilla usar AAS o anticoagulantes como profilaxis (recomendación condicional basada en calidad de la evidencia muy baja).²²

6.1.2. ACODs vs antiagregantes

Se identificaron 3 ensayos clínicos que comparaban la administración de ACODs frente a antiagregantes (AAS) en artroplastia total de cadera o rodilla (ver Apéndice G).^{12,41,42}

Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 8. Resultados de la comparación ACODs vs. antiagregantes

Tipo variable de resustado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	n.º sujetos con evento/total sujetos		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad evidencia (GRADE)
			ACODs	AAS			
Claves	Mortalidad	2 ECA (3544)	0/1777 (0%)	1/1767 (0,1%)	RR: 0,33 IC95% (0,01, 8,13); I ² = no aplicable	RAR: 0,06% (-0,21%, 0,28%)	Baja ^a
	Embolismo pulmonar	3 (3756)	8/1879 (0,4%)	5/1877 (0,3%)	RR: 1,59 IC95% (0,52, 4,85); I ² = no aplicable	RAR: -0,16% (-0,57%, 0,28%)	Baja ^a
	TVP	3 ECA (3756)	20/1879 (1,1%)	34/1877 (1,8%)	RR: 0,60 IC95% (0,35, 1,03); I ² =71%	RAR: 0,75% (-0,05%, 1,52%)	Baja ^b
	TVP sintomática	3 ECA (3756)	6/1879 (0,3%)	8/1877 (0,4%)	RR: 0,77 IC95% (0,28, 2,15); I ² =0%	RAR: 0,11% (-0,34%, 0,54%)	Baja ^a
	Hemorragia mayor*	3 (3756)	5/1879 (0,3%)	8/1877 (0,4%)	RR: 0,62 IC95% (0,20, 1,90); I ² =no aplicable	RAR: 0,16% (-0,28%, 0,57%)	Baja ^a
	Infección profunda herida quirúrgica	2 ECA (3544)	10/1777 (0,6%)	9/1767 (0,5%)	RR: 1,10 IC95% (0,45, 2,71); I ² =no aplicable	RAR: -0,05% (-0,58%, 0,47%)	Baja ^a
	Cirugía de revisión de artroplastia	0	--	--	--	--	--
Importantes	Hemorragia no mayor con repercusión clínica	1 ECA (3424)	12/1717 (0,7%)	14/1707 (0,8%)	RR: 0,85 IC95% (0,40, 1,84); I ² =no aplicable	RAR: 0,12% (-0,51%, 0,74%)	Baja ^a
	Hematoma	2 ECA (332)	74/162 (45,7%)	54/170 (31,8%)	RR: 1,48 IC95% (1,18, 1,85); I ² =no aplicable; NNT: 7,2	RAR: -13,91% (-24,39%, -3,83%)	Moderada ^c
	Infección superficial herida quirúrgica	2 ECA (3544)	48/1777 (2,7%)	35/1767 (2,0%)	RR: 1,36 IC95% (0,89, 2,10); I ² =no aplicable	RAR: -0,72% (-1,73%, 0,3%)	Baja ^a
	Funcionalidad	0	--	--	--	--	--

TVP: trombosis venosa profunda

^aSe reducen dos puntos por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

^bSe reduce un punto por inconsistencia (elevada heterogeneidad) y un punto por imprecisión (intervalo de confianza amplio)

^cSe reduce un punto por imprecisión (limitado tamaño muestral)

Únicamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hematoma, cuyo riesgo resultó superior al emplear ACODs [RR: 1,48 IC95% (1,18, 1,85); NNT: 7,2]. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ACODs y antiagregación en el resto de variables analizadas.



6.2. Pacientes intervenidos por fractura de cadera

6.2.1. Antiagregantes vs. heparinas

Se ha identificado un ECA publicado en 1996 que comparaba el uso de ácido acetilsalicílico frente a heparina en pacientes intervenidos de cirugía de cadera.⁴³ Se trata de un ECA doble ciego enmascarado con placebo para ambos fármacos, con 251 participantes, donde se compara el uso de AAS 100 mg dos veces al día con Orgaran® (danaparoiide) 750 U cada 12 horas subcutánea, ambos durante 14 días o hasta el alta hospitalaria. Se excluyó a los que recibían previamente AAS, antiinflamatorios o anticoagulantes. No se hallaron diferencias en la mortalidad (1/126 AAS vs 3/125 Orgaran® [RR: 0,33 IC95% (0,03, 3,14) ni en la embolia pulmonar (1/126 AAS vs 0/125 Orgaran® [RR: no estimable]). Globalmente se produjeron más eventos trombóticos en el grupo con AAS: tromboembolismo (TVP/EP) 44,3% vs 27,8% (RR=1,60 [IC95% 1,06- 2,40]). Para la TVP proximal las diferencias no fueron estadísticamente significativas: 14,3% vs 6,8% (RR=2,10 [IC95% 0,82-5,33]). Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado de hemorragia mayor (4/126 AAS vs 1/125 Orgaran®) o hemorragia no mayor clínicamente significativa (4/126 AAS vs 1/125 Orgaran®).

El AAS había demostrado previamente reducir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes intervenidos por fractura de cadera en comparación con placebo. Un metanálisis de la Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) publicado en 1994 mostró que los pacientes que recibían AAS presentaban menos trombosis venosas profundas que los correspondientes controles sin tratamiento en cirugías ortopédicas traumáticas (35,9% vs 41,9%; 10 estudios, reducción de Odds 31%).⁴⁴

El ensayo para la Prevención de la Embolia Pulmonar (PEP trial), un ECA publicado en el año 2000, que incluyó 17.444 participantes (13.356 con fractura de cadera) comparó el uso de AAS 160 mg frente a placebo durante 35 días en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. En pacientes con fractura de cadera no se encontraron diferencias en

mortalidad total (447/6679 AAS vs 461/6677 placebo, HR=0,97 [IC95% 0,85-1,10]). Si se obtuvieron diferencias a favor del AAS en tromboembolismo venoso (1,6% AAS vs 2,5% placebo), EP (0,7% AAS vs 1,2% placebo) y TVP sintomática (1% AAS vs 1,5% placebo). Se registró un ligero aumento de las hemorragias que requirieron transfusión en los pacientes que tomaban AAS (2,9% vs 2,4%). En este estudio se permitía emplear otras medidas tromboprotectoras, y un 44% recibieron derivados de heparinas (no aleatorizado). Considerando estos tratamientos, el AAS produjo una reducción de tromboembolismos (EP + TVP sintomáticas) del 37% (SE 16) entre los pacientes que recibieron heparinas (1,4% AAS + heparina vs 2,3% placebo + heparina) y de 36% (SE 13) entre aquellos que no recibieron heparina (1,7% AAS vs 2,6%). Al analizar los 4 grupos por separado, los de menor incidencia de tromboembolismos (EP + TVP sintomáticas) fueron los que recibieron AAS y heparina (1,45%), seguidos de los que recibieron solo AAS (1,67%), los que recibieron solo heparina (+placebo) (2,29%) y los que recibieron solo placebo (2,61%). Se debe interpretar con precaución los resultados relacionados con la administración de heparina, al no incluirse en la aleatorización. Este estudio no excluía a pacientes que tomaran previamente anticoagulantes o AAS, aunque a estos últimos no se les aleatorizaba.

En base fundamentalmente a este estudio la 9ª Guía de la American College of Chest Physicians (ACCP) de 2012 recomienda entre las alternativas para la profilaxis de tromboembolismo en cirugías de fractura de cadera el uso de AAS durante al menos 10-14 días (Grado IB).¹

La Guía europea sobre profilaxis de tromboembolismo venoso perioperatorio recomienda el AAS como una opción para la prevención de tromboembolismo tras cirugía en fractura de cadera (Grado IB), sugiriendo su uso en pacientes sin alto riesgo de tromboembolismo (Grado 2C) o un alto riesgo de sangrado (Grado 2C).⁴⁰

La guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) sugiere en la cirugía por fractura de cadera usar profilaxis farmacológica para la prevención de tromboembolismo en pacientes quirúrgicos hospitalizados, preferiblemente derivados de heparina (recomendación condicional basada en calidad de la evidencia muy baja).²²



7. Resumen de la evidencia disponible

Tabla 9. Resumen de los resultados

Variables de resultado		Artroplastia de cadera o rodilla			Fractura de cadera	
		ACODs vs heparina (16 ECA)	Antiagregantes vs heparina (6 ECA)	ACODs vs antiagregantes (3 ECA)	ACODs vs heparina	Antiagregantes vs heparina (1 ECA)
Claves	Mortalidad	NS	NS	NS		NS
	EP	NS	NS	NS		TVP/EP: RR: 1,60 IC95% (1,06-2,40) EP: NS TVP proximal: NS
	TVP	RR 0,64 IC95% (0,51-0,82); NNT: 140 NS en términos absolutos Análisis de sensibilidad*: NS	NS	NS		
	TVP sintomática	RR 0,61 IC 95% (0,43-0,85) NNT: 480 RAR 0,21% (IC95% 0,05%-0,36%) Análisis de sensibilidad*: NS	NS	NS		
	Hemorragia mayor	NS	NS	NS		NS
	Infección profunda de herida quirúrgica**	NS	NS	NS		--
	Reintervención quirúrgica	NS	NS	NS		--
	Importantes	Hemorragia no mayor con repercusión clínica	NS	NS	NS	
Hematoma en extremidad inferior		NS	NS	RR 1,48 IC95% (1,18, 1,85) NNT: 7,2		--
Infección superficial de herida quirúrgica**		NS	NS	NS		--
Funcionalidad		NS	NS	NS		--
No Importantes	Adherencia	NS	NS	NS		--
	Satisfacción del paciente	Favorable a ACODs				

*Excluyendo los estudios RECORD 1, 2, 3 y 4

**En artroplastia de cadera o rodilla, en la comparación ACODs vs heparinas los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen profunda de superficial)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; EP: Embolismo pulmonar; TVP: Trombosis venosa pulmonar; NS: Diferencias estadísticamente no significativas; RR: Riesgo relativo; NNT: Número necesario a tratar.



Artroplastia electiva de cadera o rodilla

- Al comparar el uso de ACODs vs heparinas solo se aprecian diferencias estadísticamente significativas a favor de ACODs en las variables TVP [RR 0,64 IC95% (0,51-0,82); NNT: 140] y TVP sintomática [RR 0,61 IC95% (0,43-0,85); NNT: 480], sin existir diferencias en términos absolutos (RAR) para TVP totales.
- En el análisis de sensibilidad, al excluir los estudios RECORD no se aprecian diferencias en ninguna variable, incluyendo TVP sintomáticas y TVP totales.
- Al diferenciar por subgrupos en función de la localización, en artroplastia de rodilla siguen apreciándose diferencias en las variables de TVP totales [RR 0,74 (0,56-0,97); NNT 162] y TVP sintomáticas [0,56 (0,38-0,84); NNT 288]. En artroplastia de cadera solo se mantuvieron las diferencias en la variable de TVP totales [RR 0,54 (0,33-0,88); NNT 59].
- Al comparar el uso de ACODs vs heparinas, no se encuentran diferencias significativas en la adherencia, y la satisfacción/comodidad del paciente parece superior en los ACODs, si bien el principal estudio realizado sobre este último aspecto presenta un diseño observacional promovido por el fabricante de un ACOD.
- Al comparar antiagregantes vs heparinas no se encontraron diferencias en ninguna de las variables.
- Al comparar ACODs vs antiagregantes solo se encontraron diferencias en la variable hematoma en extremidad inferior, a favor de la antiagregación [RR 1,48 IC95% (1,18, 1,85)].

Fractura de cadera

- Al comparar la antiagregantes vs heparina no se encontraron diferencias en las variables propuestas. Solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de heparina al contemplar globalmente el tromboembolismo (EP+TVP): [RR: 1,60 IC95% (1,06-2,40)].

8. Análisis económico

Al no haberse obtenido diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables de resultado claves, se ha llevado a cabo un análisis de minimización de costes para las comparaciones analizadas teniendo en cuenta fundamentalmente el coste de los medicamentos y, adicionalmente, el de la interconsulta que se pudiese requerir.

Para ello se han asumido las pautas posológicas habituales de los fármacos en nuestro entorno. En el caso del ácido acetilsalicílico, los cálculos se han llevado a cabo asumiendo la pauta posológica de 100 mg/día y de 1500 mg/12h que corresponden con la dosis diaria mínima (ajustando a las presentaciones disponibles en España) y máxima utilizada en los estudios incluidos. Para la artroplastia de rodilla se ha asumido una duración de la profilaxis de 30 días y, tanto para la artroplastia de cadera como para la cirugía de fractura de cadera, 35 días. Los cálculos se han realizado teniendo en cuenta el precio de venta al público (PVP) más IVA (ver Apéndice H).

Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 10. Resultados del análisis de minimización de costes

Tipo de intervención	Intervención y comparador	Diferencia de costes (€/paciente para la duración establecida)
Artroplastia de rodilla	Heparina vs ACODs	Coste medio con heparinas: 153,1 € Coste medio con ACODs: 90,9 € Coste incremental medio heparina vs ACODs: 62,2 € por paciente (mínimo: -6,1; máximo: +172,8 €)
	Heparina vs antiagregación	Coste medio con heparinas: 153,1 € Coste medio con AAS: 13,0 € Coste incremental medio heparinas vs AAS: 140,1 € por paciente (mínimo: 60,3; máximo: 262,3 €)
	ACODs vs antiagregación	Coste medio con ACODs: 90,9 € Coste medio con AAS: 13,3 € Coste incremental medio ACODs vs antiagregación: 77,9 € por paciente (mínimo: 66,4 €; máximo: 89,4 €)
Artroplastia de cadera	Heparina vs ACODs	Coste medio con heparinas: 178,6 € Coste medio con ACODs: 106,0 € Coste incremental medio heparinas vs ACODs: 72,6 € por paciente (mínimo: -7,1; máximo: +201,6 €)
	Heparina vs antiagregación	Coste medio heparinas: 178,6 € Coste medio con AAS: 15,1 € Coste incremental medio heparinas vs AAS: 163,5 € por paciente (mínimo: 70,4; máximo: 306,0 €)
	ACODs vs antiagregación	Coste medio con ACODs: 106,0 € Coste medio con AAS: 15,1 € Coste incremental medio ACODs vs antiagregación: 90,9 € por paciente (mínimo: 77,4 €; máximo: 104,3 €)
Fractura de cadera	Heparina vs antiagregación	Coste medio heparinas: 178,6 € Coste medio con AAS: 15,1 € Coste incremental medio heparinas vs AAS: 163,5 € por paciente (mínimo: 70,4; máximo: 306,0 €)



Los antiagregantes serían la opción más barata. Teniendo en cuenta solo el coste del fármaco, el coste medio del tratamiento con heparina es superior al coste del tratamiento con ACODs.

En los casos en que el servicio de Traumatología es el responsable de la profilaxis antitrombótica (Hospital García Orcoyen y Hospital Reina Sofía) la escasa experiencia en el manejo de ACODs podría plantear dificultades, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, interacciones farmacológicas o con otras características que requirieran una individualización del tratamiento.

Esto podría conllevar que en algunos casos se requiriera una interconsulta con otro servicio médico (como Hematología o Medicina Interna) para la prescripción de la profilaxis con ACODs. Como aproximación al coste que esto podría añadir, el Servicio de Control y Análisis del Coste ha estimado que el coste medio de una interconsulta al Servicio de Medicina Interna del CHN en el año 2019 fue de **84,1 €**, y al Servicio de Hematología de **64,6 €**. En la tabla 11 se muestra la estimación de costes teniendo en cuenta el coste de los tratamientos y asumiendo que en los pacientes con ACODs se realizaría una interconsulta a otro servicio médico.

Tabla 11. Resultados del análisis de minimización de costes considerando interconsultas

Tipo de intervención	Intervención y comparador	Diferencia de costes (€/paciente para la duración establecida)
Artroplastia de rodilla	Heparina vs ACODs	Coste incremental medio heparina vs ACODs con IC a MI: -21,9 € por paciente (mínimo: -90,2; máximo: +88,7 €) Coste incremental medio heparina vs ACODs con IC a Hematología: -2,4 € por paciente (mínimo: -70,7; máximo: +108,2 €)
	ACODs vs antiagregación	Coste incremental medio ACODs vs antiagregación con IC a MI: 162 € por paciente (mínimo: 150,5 €; máximo: 173,5 €) Coste incremental medio ACODs vs antiagregación con IC a Hematología: 142,5 € por paciente (mínimo: 131 €; máximo: 154 €)
Artroplastia de cadera	Heparina vs ACODs	Coste incremental medio heparina vs ACODs con IC a MI: -11,5 € por paciente (mínimo: -91,2; máximo: +117,5 €) Coste incremental medio heparina vs ACODs con IC a Hematología: 8 € por paciente (mínimo: -71,7; máximo: +137 €)
	ACODs vs antiagregación	Coste incremental medio ACODs vs antiagregación con IC a MI: 175 € por paciente (mínimo: 161,5; máximo: 188,4 €) Coste incremental medio ACODs vs antiagregación con IC a Hematología: 155,5 € por paciente (mínimo: 142; máximo: 168,9 €)

IC: interconsulta; MI: Medicina Interna

Si el paciente requiriese una interconsulta para la prescripción de ACODs, el uso de heparinas sería más barato en artroplastia de rodilla y variaría en función del servicio que hace la interconsulta en el caso de artroplastia de cadera. Además del coste económico de la interconsulta, sería necesario considerar también la capacidad real de los servicios de Medicina Interna y Hematología para dar respuesta a las interconsultas que se generarían por este

motivo, que dependerá de cuestiones organizativas de cada centro. En el caso de las fracturas de cadera, al comparar antiagregantes vs. heparina se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de TVP/EP favorables a heparina (aunque no para las TVP y EP analizadas de manera independiente), por lo que se ha llevado a cabo una estimación de la relación coste-efectividad. A continuación se muestran los resultados del mismo:

Tabla 12. Análisis coste-efectividad de antiagregantes vs heparina en fractura de cadera:

Coste incremental medio heparina vs AAS	Eficacia incremental heparina vs AAS	RCEI
163,5 € (70,4-306,0)/paciente/tratamiento	Riesgo TVP/EP heparina: 27,8% Riesgo TVP/EP AAS: 44,3% RAR AAS vs heparina: 0,17(0,03-0,31)	163,5/0,17 = 961,8 € (mínimo: 227,1; máximo: 10.200)*

*Intervalo teniendo en cuenta tanto el rango de coste incremental según los fármacos empleados como el intervalo de confianza del RAR

RAR: reducción absoluta del riesgo; RCEI: ratio coste-efectividad incremental

El tratamiento con heparina conllevaría un coste adicional de 961,8 € (mínimo: 227,1; máximo: 10.200) por cada TVP/EP evitada en pacientes sometidos a intervención quirúrgica por fractura de cadera (teniendo en cuenta el coste solo de los tratamientos).





9. Conclusiones generales

Cirugía electiva de artroplastia de cadera o rodilla:

ACODs vs heparinas:

- Se identificaron 16 ensayos clínicos, que en conjunto suponen más de 30.000 pacientes. La calidad de la evidencia para las variables establecidas fue baja-moderada.
- Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de los ACODs en la incidencia de trombosis venosas profundas, incluidas las sintomáticas. Sería necesario tratar con ACODs a 480 pacientes para evitar una TVP sintomática adicional.
- Al excluir los estudios con irregularidades demostradas del análisis, no se observan diferencias en ninguna de las variables.

Antiagregantes vs heparinas:

- Se identificaron 6 ensayos clínicos con un total de 1557 pacientes. La calidad de la evidencia para las variables analizadas fue baja o muy baja.
- No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables claves ni importantes.

ACODs vs antiagregantes:

- Se incluyeron 3 ensayos clínicos con un total de 3756 pacientes. La calidad de la evidencia fue baja-moderada.
- Únicamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hematoma, favoreciendo al uso de antiagregantes.

Cirugía por fractura de cadera:

Antiagregantes vs heparinas:

- Los resultados proceden de un ensayo clínico con 251 pacientes.
- Se observaron diferencias a favor de heparina para el conjunto de eventos tromboembólicos, pero no al analizar los embolismos pulmonares y las trombosis venosas profundas de manera individual.

No se observaron diferencias en mortalidad ni en la incidencia de hemorragia mayor en artroplastias ni en cirugía por fractura de cadera para ninguna de las comparaciones. No se dispone de evidencia sobre el impacto de los diferentes tipos de profilaxis en la funcionalidad.

En cuanto a los resultados económicos, teniendo en cuenta únicamente el coste de las distintas opciones farmacológicas, las heparinas tendrían un coste superior a los ACODs (entre 62 y 73 € superior para el tratamiento completo de un paciente). Si el uso de ACODs requiriese una interconsulta a otro servicio médico, el uso de heparinas sería generalmente más barato (heparina desde 21,9 € menos a 8 € más por paciente y curso de tratamiento), excepto para artroplastia de cadera con interconsulta a Hematología.

Los antiagregantes para todos los casos tendrían el coste más bajo.

10. Recomendaciones y propuesta

Artroplastia de cadera/ rodilla

- Se consideran los 3 tipos de fármacos alternativas válidas
- En caso de usar anticoagulantes, se deberán considerar para la elección del fármaco cuestiones como el coste del tratamiento, la necesidad de realizar una interconsulta y el coste asociado, las diferencias en la forma de administración, la posibilidad de requerir reintervención urgente, la anticoagulación previa, interacciones farmacológicas o contraindicaciones. Atendiendo a cuestiones económicas, la opción con menor coste sería el uso de ACODs si no se requiere de interconsulta, y los derivados de heparina si se requiriese una interconsulta para la prescripción de ACODs. Se realizará un protocolo de uso de ACODs en artroplastias de cadera y rodilla para facilitar su manejo en cualquier servicio responsable de la prescripción, intentando reducir la necesidad de realizar interconsultas para el empleo de estos fármacos.
- Se podrá considerar el uso de AAS, especialmente en pacientes que por sus características o circunstancias presenten un mayor riesgo hemorrágico.

Cirugía por fractura de cadera

- Los derivados de heparinas son la opción de elección.
- Se podrá considerar el uso de AAS, especialmente en pacientes que por sus características o circunstancias presenten un mayor riesgo hemorrágico.





11. Bibliografía

2012. Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
- Kahn, S. R. & Shivakumar, S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **4**, 366–376 (2020).
- Lu, X. & Lin, J. Low molecular weight heparin versus other anti-thrombotic agents for prevention of venous thromboembolic events after total hip or total knee replacement surgery: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* **19**, 322 (2018).
- Sun, G. et al. Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Arthroplasty* **34**, 789–800.e6 (2019).
- Forster, R. & Stewart, M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane database Syst. Rev.* **3**, CD004179 (2016).
- Lassen, M. R. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2487–2498 (2010).
- Lassen, M. R. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* **375**, 807–815 (2010).
- Eriksson, B. I. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2765–2775 (2008).
- Eriksson, B. I. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* **370**, 949–956 (2007).
- Eriksson, B. I. et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb. Haemost.* **105**, 721–729 (2011).
- Kim, S. M., Moon, Y. W., Lim, S. J., Kim, D. W. & Park, Y. S. Effect of oral factor Xa inhibitor and lowmolecular-weight heparin on surgical complications following total hip arthroplasty. *Thromb. Haemost.* **115**, 600–607 (2016).
- Zou, Y., Tian, S., Wang, Y. & Sun, K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **25**, 660–664 (2014).
- Kakkar, A. K. 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* **372**, 31–39 (2008).
- Lassen, M. R. et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2776–2786 (2008).
- Turpie, A. G. G. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet (London, England)* **373**, 1673–80 (2009).
- Lassen, M. R. et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement.[Erratum appears in *N Engl J Med.* 2009 Oct 29;361(18):1814]. *N. Engl. J. Med.* **361**, 594–604 (2009).
- Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J. Arthroplasty* **24**, 1–9 (2009).
- Eriksson, B. I. 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.* **5**, 2178–2185 (2007).
- Fuji, T. et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: The STARS E-3 trial. *Thromb. Res.* **134**, 1198–1204 (2014).
- Fuji, T. et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J. Arthroplasty* **29**, 2439–2446 (2014).
- Fuji, T. et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb. J.* **13**, (2015).
- Anderson, D. R. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* **3**, 3898–3944 (2019).
- Peidro-Garcés, L., Otero-Fernandez, R. & Lozano-Lizarraga, L. [Adherence to and satisfaction with oral outpatient thromboembolism prophylaxis compared





- to parenteral: SALTO study]. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* **57**, 53–60 (2013).
24. Moreno, J. P., Bautista, M., Castro, J., Bonilla, G. & Llínás, A. Extended thromboprophylaxis for hip or knee arthroplasty. Does the administration route and dosage regimen affect adherence? A cohort study. *Int. Orthop.* **44**, 237–243 (2020).
 25. Granero, J., Díaz de Rada, P., Lozano, L. M., Martínez, J. & Herrera, A. Rivaroxaban versus standard of care in venous thromboembolism prevention following hip or knee arthroplasty in daily clinical practice (Spanish data from the international study XAMOS). *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* **60**, 44–52 (2016).
 26. Bonarelli, S. et al. Dabigatran etexilate and LMWH for the prevention of venous thromboembolism in 532 patients undergoing hip surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **19**, 897–903 (2015).
 27. Wilke, T., Mook, J., Müller, S., Pfannkuche, M. & Kurth, A. Nonadherence in Outpatient Thrombosis Prophylaxis with Low Molecular Weight Heparins after Major Orthopaedic Surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **468**, 2437–2453 (2010).
 28. Carrothers, A. D. et al. Patient-reported compliance with thromboprophylaxis using an oral factor Xa inhibitor (Rivaroxaban) following total hip and total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* **29**, 1463–1467 (2014).
 29. Lebel, B. et al. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: the issue of compliance. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **98**, 186–192 (2012).
 30. Seife, C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: Out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature. *JAMA Intern. Med.* **175**, 567–577 (2015).
 31. Dal-Ré, R., Kesselheim, A. S. & Bourgeois, F. T. Increasing Access to FDA Inspection Reports on Irregularities and Misconduct in Clinical Trials. *JAMA -Journal of the American Medical Association* **323**, 1903–1904 (2020).
 32. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización. Juan Erviti López. *Boletín de Información Terapéutica de Navarra*. 2016, Vol 24, no1.
 33. Zou, Y., Tian, S., Wang, Y. & Sun, K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **25**, 660–664 (2014).
 34. Al, A. D. et al. Aspirin Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip Arthroplasty. *Ann. Intern. Med.* **158**, 800–806 (2013).
 35. Gelfer, Y. et al. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: Continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin. *J. Arthroplasty* **21**, 206–214 (2006).
 36. Westrich, G. H. et al. VenaFlow Plus Lovenox vs VenaFlow Plus Aspirin for Thromboembolic Disease Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty. *J. Arthroplasty* **21**, 139–143 (2006).
 37. Josefsson, G., Dahlqvist, A. & Bodfors, B. Prevention of thromboembolism in total hip replacement: Aspirin versus dihydroergotamine-heparin. *Acta Orthop.* **58**, 626–629 (1987).
 38. Alfaro, M., Páramo, J. & Rocha, E. Prophylaxis of thromboembolic disease and platelet-related changes following total hip replacement: a comparative study of aspirin and heparin-dihydroergotamine. *Thromb. Haemost.* **56**, 53–56 (1986).
 39. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 692–4 (2005).
 40. Jenny, J. Y., Pabinger, I. & Samama, C. M. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur. J. Anaesthesiol.* **35**, 123–129 (2018).
 41. Anderson, D. R. et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* **378**, 699–707 (2018).
 42. Jiang, Y., Du, H., Liu, J. & Zhou, Y. X. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl.)* **127**, 2201–2205 (2014).
 43. Gent, M. et al. Low-molecular-weight heparinoid Orgaran is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* **93**, 80–84 (1996).
 44. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* **308**, 235–46 (1994).



12. Apéndices

Apéndice A. Características de los estudios que comparan ACODs vs heparina en artroplastia de cadera o rodilla

Autor, año	Diseño	Intervención	Comparador	Nº por brazo	Tipo procedimiento	Edad	Características basales comparables	Duración	Tratamiento previo
Lassen, 2010 (ADVANCE3) ⁶	ECA doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad	Apixaban 2,5 mg c/12h +placebo de enoxaparina 32-38 días	Enoxaparina 40 mg/día + placebo apixaban 32-38 días	I: 1949 C: 1917	ATC	>18 I: 60,9 (rango 19-92) C: 60,6 (rango 19-93)	Sin diferencias	Última evaluación a los 95 días de seguimiento	Excluye si necesidad de tratamiento con anticoagulante o antiagregante
Eriksson 2008 (RECORD1) ⁸	ECA doble ciego, multicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24 h +placebo enoxaparina 35días	Enoxaparina 40 mg/día + placebo rivaroxaban 35días	I: 2266 C: 2275	ATC	≥18 I: 63,1 (rango18-91) C: 63,3 (rango 18-93)	Sin diferencias	Última evaluación a los 30-35 días tras fin de tratamiento	Excluye si tto previo con anticoagulante que no se puede interrumpir
Eriksson 2007 (RENOVATE) ⁹	ECA doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad	Dabigatrán 220 ó 150 mg/día + placebo 28-35 días	Enoxaparina 40 mg/día + placebo 28-35 días	I 220:1146 I 150:1163 C: 1554	ATC	≥18 I 220: 65 (DE: 10) I 150: 63 (DE: 11) C: 64 (DE: 11)	Sin diferencias	Mediana 94 días	Se permite el uso de AAS a dosis bajas
Eriksson 2011 (RENOVATE II) ¹⁰	ECA doble ciego, multicéntrico	Dabigatran 220 mg/24 h + placebo 28-35 días	Enoxaparina 40 mg/24 h +placebo 28-35 días	I: 1036 C: 1019	ATC	≥18 I: 62 (DE: 12) C: (DE: 11)	Sin diferencias	3 meses	Excluye si requiere tratamiento continuado con anticoagulante
Kim 2016 ¹¹	ECA doble ciego, multicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24h + placebo 14 días	Enoxaparina 40 mg/24h + placebo 14 días - Placebo (<60 años) 14 días	R: 379 E: 379 P: 200	ATC	<60 años R: 44,4 (DE: 8,6) E: 43,9 (DE: 9,4) P: 43,4 (DE: 9,4) >60 años R: 68,6 (DE: 6,4) E: 69,4 (DE: 6,7)	Diferencias estadísticamente significativas en IMC, poco relevantes	6 semanas	Excluido si requería tratamiento antitrombótico durante el periodo de estudio
Zou 2014 ¹²	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento), unicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24 h 14 días	Enoxaparina 40 mg/24 h 14 días	I: 102 C: 112	ATR	I: 63,5 (rango 50-82) C: 65,7 (rango 54-80)	Sin diferencias	4 semanas	Excluidos si tomaban otros tratamientos que pudieran impactar en los resultados
Kakkar 2008 (RECORD 2) ¹³	ECA doble ciego, multicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24h 31-39 días + placebo	Enoxaparina 40 mg/24h 10-14 días + placebo	I: 1252 C: 1257	ATC	≥18 I: 61,4 (DE: 13,2) C: 61,6 (DE: 13,7)	Sin diferencias	30-35 días después de la última dosis	Excluidos los que requieran anticoagulante que no se pueda interrumpir
Lassen 2008 (RECORD 3) ¹⁴	ECA doble ciego, multicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24h 10-14 días + placebo	Enoxaparina 40 mg/24h 10-14 días + placebo	I: 1254 C: 1277	ATR	≥18 I: 67,6 (rango 28-91) C: 67,6 (rango 30-90)	Ligeramente mayor proporción de mujeres en el grupo de rivaroxaban (p=0,03). Resto sin diferencias	30-35 días después de la última dosis	Excluido si requieren tratamiento anticoagulante previamente

Autor, año	Diseño	Intervención	Comparador	Nº por brazo	Tipo procedimiento	Edad	Características basales comparables	Duración	Tratamiento previo
Turpie 2009 (RECORD 4) ¹⁵	ECA doble ciego, multicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24h 10-14 días + placebo	Enoxaparina 30 mg/12h 10-14 días + placebo	I: 1584 C: 1564	ATR	≥18 I: 64,4 (DE: 9,7) C: 64,7 (DE: 9,7)	Sin diferencias	30-35 días después de la última dosis	Excluido si requieren tratamiento anticoagulante previamente
Lassen 2009 (ADVANCE 1) ¹⁶	ECA doble ciego, multicéntrico	Apixaban 2,5 mg/12h 10-14 días + placebo	Enoxaparina 30 mg/12h 10-14 días + placebo	I: 1599 C: 1596	ATR	I: 65,9 (rango 26-93) C: 65,7 (rango 33-89)	Sin diferencias	60 días después de la última dosis	Excluido si requieren tratamiento anticoagulante o antiagregante previamente
Lassen 2010 (ADVANCE 2) ¹⁷	ECA doble ciego, multicéntrico, no inferioridad	Apixaban 2,5 mg/12h 10-14 días + placebo	Enoxaparina 40 mg/24h 10-14 días + placebo	I: 1528 C: 1529	ATR	Mediana (RIQ; media) I: 67 (59-73; 65,6) C: 67 (60-73; 65,9)	Sin diferencias	60 días después de la última dosis	Excluido si requieren tratamiento anticoagulante o antiagregante previamente
REMOBILIZE 2009 ¹⁷	ECA doble ciego, multicéntrico	Dabigatrán 220 ó 150 mg/24h + placebo 12-15 días	Enoxaparina 30 mg/12h + placebo 12-15 días	I 220: 862 I 150: 877 C: 876	ATR	I 220: 66,2 (DE: 9,5) I 150: 65,9 (DE: 9,5) C: 66,3 (DE: 9,6)	Sin diferencias	3 meses	Excluido si requieren tratamiento anticoagulante durante el periodo de estudio
Eriksson 2007 (REMODEL) ¹⁸	ECA doble ciego, multicéntrico	Dabigatrán 220 ó 150 mg/24h + placebo 6-10 días	Enoxaparina 40 mg/24h + placebo 6-10 días	I 220: 694 I 150: 708 C: 699	ATR	I 220: 67 (DE: 9) I 150: 68 (DE: 9) C: 68 (DE: 9)	Sin diferencias	3 meses	Se permite AAS<160 mg, no nombra anticoagulación previa
Fuji 2014 (STARTS E-3) ¹⁹	ECA doble ciego, multicéntrico	Edoxaban 30 mg/24h + placebo 11-14 día	Enoxaparina 20 mg/12h + placebo 11-14 días	I: 360 C: 356	ATR	20-84 años I: 72,6 (DE: 7,5) C: 72,1 (DE: 7,8)	Sin diferencias	25-35 días después de la última dosis	Excluido si requerían anticoagulante, antiagregante, trombolítico durante el periodo de estudio
Fuji 2014 ¹³	ECA ciego para dosis de edoxaban, abierto para enoxaparina, multicéntrico	Edoxaban 15 ó 30 mg/24h + placebo 11-14 días	Enoxaparina 20 mg/12h 11-14 días	I 15: 89 I 30: 86 C: 89	ATC	20-84 años I 15: 61,3 (DE: 10,3) I 30: 60,6 (9,6) C: 58,9 (10,7)	Sin diferencias	2 semanas	Excluye si uso de antitrombóticos
Fuji 2015 (STARS JV) ²¹	ECA doble ciego, multicéntrico, no inferioridad	Edoxaban 30 mg/24h + placebo 11-14 días	Enoxaparina 20 mg/12h + placebo 11-14 días	I: 307 C: 303	ATC	I: 62,8 (DE: 9,6) C: 62,8 (DE: 9,7)	Sin diferencias	25-35 días después de la última dosis	Excluye si tratamiento actual con antitrombóticos

AAS: ácido acetilsalicílico, ATC: artroplastia total de cadera, ATR: artroplastia total de rodilla, C: control, DE: desviación estándar, E: enoxaparina, ECA: ensayo clínico aleatorizado, I: intervención, P: placebo, R: rivaroxaban

**Apéndice B.1. Resultados de la comparación ACODs vs. HBPM en artroplastia de cadera**

Tipo variable de resultado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	N.º sujetos con evento/total sujetos		Riesgo relativo (IC95%)
			ACOD	HBPM	
Claves	Mortalidad	7 (17390)	13/9334 (0,1%)	8/8056 (0,1%)	1,26 (0,53-3,00)
	EP	7 (13757)	11/6951 (0,2%)	13/6806 (0,2%)	0,84 (0,38-1,88)
	TVP	8 (14049)	249/7280 (3,4%)	346/6769 (5,1%)	0,54 (0,33-0,88)
	TVP sintomática	7 (16662)	24/8950 (0,3%)	27/7712 (0,4%)	0,55 (0,15-2,05)
	Hemorragia mayor	8 (19264)	84/10256 (0,8%)	54/9008 (0,6%)	1,17 (0,83-1,65)
	Infección de herida quirúrgica*	3 (5171)	17/2588 (0,7%)	17/2583 (0,7%)	1,00 (0,51-1,95)
	Reintervención	4 (13265)	6/7220 (0,1%)	4/6045 (0,1%)	0,87 (0,24-3,08)
	Coste-efectividad	0	-	-	-
Importantes	Hemorragia no mayor clínicamente significativa	8 (19266)	366/10260 (3,6%)	286/9006 (3,2%)	1,10 (0,94-1,28)
	Hematoma en extremidad inferior	2 (4164)	57/2659 (2,1%)	30/1505 (2,0%)	1,03 (0,67-1,60)

*Los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen profunda de superficial)



**Apéndice B.2. Resultados de la comparación ACODs vs. HBPM en artroplastia de rodilla**

Tipo variable de resultado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	N.º sujetos con evento/total sujetos		Riesgo relativo (IC95%)
			ACOD	HBPM	
Claves	Mortalidad	7 (16529)	10/8873 (0,1%)	11/7656 (0,1%)	0,80 (0,36-1,81)
	EP	8 (17165)	31/9365 (0,3%)	25/7800 (0,3%)	1,06 (0,63-1,76)
	TVP	8 (13318)	1188/7402 (16,0%)	986/5916 (16,7%)	0,74 (0,56-0,97)
	TVP sintomática	8 (16054)	41/8793 (0,5%)	59/7261 (0,8%)	0,56 (0,38-0,84)
	Hemorragia mayor	7 (17061)	70/9307 (0,8%)	68/7754 (0,9%)	0,81 (0,58-1,12)
	Infección de herida quirúrgica*	2 (5493)	11/2746 (0,4%)	14/2747 (0,5%)	0,79 (0,36-1,74)
	Reintervención	4 (10165)	14/5856 (0,2%)	8/4309 (0,2%)	1,40 (0,60-3,23)
	Coste-efectividad	0	-	-	-
Importantes	Hemorragia no mayor clínicamente significativa	6 (16358)	284/8953 (3,2%)	221/7405 (3,0%)	1,00 (0,84-1,19)
	Hematoma en extremidad inferior	3 (6896)	6/3451 (0,2%)	6/3445 (0,2%)	0,99 (0,34-2,93)

*Los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen profunda de superficial)



Apéndice C. Recomendaciones en caso de requerir intervención

Recomendaciones según ficha técnica del producto

Apixaban	<p>Apixaban se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable.</p> <p>Apixaban se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable.</p> <p>Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.</p>																		
Dabigatran	<p>En intervenciones quirúrgicas o procedimientos urgentes se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatran. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) de dabigatran.* La terapia de reversión del dabigatran expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente.</p> <p>En cirugía o intervenciones subagudas se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatran. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.</p> <p>En cirugía programada, si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatran al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir dabigatran 2-4 días antes de la cirugía.</p> <p>Resumen de pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Función renal (ACr en ml/min)</th> <th rowspan="2">Semivida estimada (horas)</th> <th colspan="2">Se debe suspender Pradaxa antes de una cirugía programada</th> </tr> <tr> <th>Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor</th> <th>Riesgo estándar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥80</td> <td>~ 13</td> <td>2 días antes</td> <td>24 horas antes</td> </tr> <tr> <td>≥50 - <80</td> <td>~ 15</td> <td>2-3 días antes</td> <td>1-2 días antes</td> </tr> <tr> <td>≥30 - <50</td> <td>~ 18</td> <td>4 días antes</td> <td>2-3 días antes (>48 horas)</td> </tr> </tbody> </table>	Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender Pradaxa antes de una cirugía programada		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar	≥80	~ 13	2 días antes	24 horas antes	≥50 - <80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes	≥30 - <50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)
Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)			Se debe suspender Pradaxa antes de una cirugía programada															
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar																
≥80	~ 13	2 días antes	24 horas antes																
≥50 - <80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes																
≥30 - <50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)																
Rivaroxaban	<p>Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de rivaroxaban por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.</p>																		
Enoxaparina	<p>La última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía.</p>																		
Bemiparina	<p><i>Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:</i> el día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después.</p> <p><i>Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:</i> el día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después.</p>																		
Dalteparina	<p><i>Cirugía general (riesgo moderado de trombosis):</i> el día de la intervención, administración de 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, 2 a 4 horas antes de la misma.</p> <p><i>Cirugía oncológica y ortopédica (riesgo elevado de trombosis):</i> el día de la intervención, administración de 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, 2 a 4 horas antes de la intervención.</p>																		
Fondaparinux	<p>En pacientes en tratamiento con fondaparinux (la ficha técnica habla específicamente de pacientes con trombosis venosa superficial) que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible.</p>																		

*Considerar también alto coste (PVP >3.000 €). ACr: aclaramiento de creatinina; PVP: precio de venta al público



**Apéndice D. Análisis de sensibilidad excluyendo los estudios RECORD 1, 2, 3 y 4:
Resultados de la comparación ACODs vs. HBPM en artroplastia de cadera o rodilla**

Tipo variable de resustado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	N.º sujetos con evento/total sujetos		Riesgo relativo (IC95%)
			ACOD	HBPM	
Claves	Mortalidad	10 (22857)	15/12657 (0,1%)	6/10200 (0,1%)	1,56 (0,66-3,69)
	EP	11 (20591)	33/11127 (0,3%)	21/9464 (0,2%)	1,32 (0,78-2,25)
	TVP	12 (18852)	1271/10431 (12,2%)	962/8421 (11,4%)	0,80 (0,64-1,00)
	TVP sintomática	12 (23975)	49/13384 (0,4%)	46/10591 (0,4%)	0,76 (0,50-1,15)
	Hemorragia mayor	11 (23942)	130/13380 (1,0%)	109/10562 (1,0%)	0,88 (0,68-1,13)
	Infección de herida quirúrgica*	2 (2714)	9/1360 (0,7%)	11/1354 (0,8%)	0,81 (0,34-1,95)
	Reintervención	5 (15480)	10/9102 (0,1%)	6/6378 (0,1%)	0,88 (0,33-2,35)
	Coste-efectividad	0	-	-	-
Importantes	Hemorragia no mayor clínicamente significativa	10 (23241)	473/13030 (3,6%)	362/10211 (3,5%)	0,99 (0,87-1,14)
	Hematoma en extremidad inferior	Análisis original, no analizado en estudios RECORD 1, 2, 3 y 4			

*Los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen infección profunda de superficial)





**Apéndice E. Análisis de sensibilidad incluyendo únicamente los estudios independientes:
Resultados de la comparación ACODs vs. HBPM en artroplastia de cadera o rodilla**

Tipo variable de resustado	Variable de resultado	N.º de estudios (N.º participantes)	N.º sujetos con evento/total sujetos		Riesgo relativo (IC95%)
			ACOD	HBPM	
Claves	Mortalidad	1 (701)	0/350 (0%)	0/351 (0%)	No estimable
	EP	2 (915)	2/452 (0,4%)	1/463 (0,2%)	2,01 (0,18-22,02)
	TVP	2 (583)	15/287 (5,2%)	24/296 (8,1%)	0,65 (0,34-1,22)
	TVP sintomática	2 (915)	6/452 (1,3%)	8/463 (1,7%)	0,78 (0,28-2,14)
	Hemorragia mayor	1 (701)	0/350 (0%)	0/351 (0%)	No estimable
	Infección de herida quirúrgica*	1 (701)	0/350 (0%)	0/351 (0%)	No estimable
	Reintervención	0	-	-	-
	Coste-efectividad	0	-	-	-
Importantes	Hemorragia no mayor clínicamente significativa	0	-	-	-
	Hematoma en extremidad inferior	1 (701)	6/350 (1,7%)	4/351 (1,1%)	1,50 (0,43-5,28)

*Los estudios aportan datos de infecciones de la herida quirúrgica totales (no distinguen infección profunda de superficial)



Apéndice F. Características de los estudios que comparan antiagregación vs heparina en artroplastia de cadera o rodilla

Autor, año	Diseño	Intervención	Comparador	Nº por brazo	Tipo procedimiento	Edad	Características basales comparables	Duración	Tratamiento previo
Anderson 2013 ³⁴	ECA ciego, no inferioridad, multicéntrico	5000 UI/día dalteparina sc durante 10 días. Aspirina 81 mg/día oral + placebo de dalteparina durante 28 días	5000 UI/día dalteparina sc durante 10 días. Posteriormente 5000 UI/día dalteparina sc +placebo de aspirina durante 28 días	I: 386 C: 400	ATC	I: 57,6 (DE: 11,9) C: 57,9 (DE: 12,2)	Sin diferencias	9 meses de seguimiento. Finalización prematura debido a dificultades para el reclutamiento	Se excluyen pacientes con anticoagulación a largo plazo. Se permitió la inclusión de pacientes que requerían aspirina a largo plazo siempre que estuviesen siendo tratados con aspirina <100 mg. Se mantuvo el tratamiento durante el estudio.
Gelfer 2006 ³⁵	ECA unicéntrico, abierto	100 mg/día aspirina oral iniciado dentro de las 12 horas tras la intervención +compresión neumática	40 mg/día enoxaparina sc iniciado dentro de las 12 horas tras la intervención	I: 61 C: 60	ATC y ATR	I: 68 (DE: 10,4) C: 67 (DE: 8,7)	Diferencias estadísticamente significativas en el % de diabetes (I: 5% vs C: 17%). Sin diferencias en el resto de variables	3 meses	Se excluyen pacientes con anticoagulación a largo plazo, tratamiento antiagregante durante los 10 días previos.
Westrich 2006 ³⁶	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento)	Aspirina 325 mg/12 h oral iniciado la noche de la intervención y durante las 4 semanas +compresión neumática	Enoxaparina 30 mg/12 h sc iniciado a las 48 h tras intervención hasta el alta +compresión neumática. Tras el alta: enoxaparina 40 mg/día sc durante 3 semanas	I: 136 C: 139	ATR	I: 69,0 (DE: 12,1) C: 68,9 (DE: 9,6)	Diferencias estadísticamente significativas en el volumen de pérdida sanguínea en el postoperatorio (I: 901 ml vs. C: 793 ml). Sin diferencias en el resto de variables	I: 37,7 (rango: 16-57) días; C: 37,8 (rango: 22-64) días tras la intervención	No se especifica
Josefsson 1987 ³⁷	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento)	Aspirina 1500 mg /12 h oral iniciado 24 h antes de la intervención y durante 9 días	Heparina sódica 5000 UI/12 h sc (iniciado 2 h antes de la intervención y la segunda dosis el mismo día de la intervención tras un mínimo de 6 h tras la intervención) +dihidroergotamina 0,5 mg durante 9 días	I: 40 C: 42	ATC	Se incluyen pacientes de >50 años	Datos no disponibles	9 días	No se especifica
Zou 2014 ¹²	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento)	Aspirina 100 mg/día empezando 12 horas tras la intervención durante 14 días	Heparina de bajo peso molecular 4000 UI/día sc 14 días empezando 12 horas tras la intervención durante 14 días	I: 110 C: 112	ATR	I: 62,7 (rango: 47-79) C: 65,7 (rango: 54-80)	No diferencias estadísticamente significativas	4 semanas	Se excluyen pacientes en tratamiento con fármacos que pueden afectar a la coagulación
Alfaro 1986 ³⁶	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento)	Aspirina 125 mg/12h ó 500 mg/12h oral iniciando en el preoperatorio y hasta el séptimo día postoperatorio	Heparina sódica 5000 UI+0,5 dihidroergotamina c/12 h sc iniciando en el preoperatorio y hasta el séptimo día postoperatorio	I: 30 C: 30	ATC	I: 66,06±8,93 (aspirina dosis baja) y 62,04±10,99 (aspirina dosis alta) C: 58,43±10,39 años	No diferencias estadísticamente significativas	7 días	Se excluyen pacientes con aspirina u otros antiagregantes en la semana previa

ATC: artroplastia total de cadera, ATR: artroplastia total de rodilla, C: control, DE: desviación estándar, ECA: ensayo clínico aleatorizado, I: intervención

Apéndice G. Características de los estudios que comparan ACODs vs antiagregación en artroplastia de cadera o rodilla

Autor, año	Diseño	Intervención	Comparador	Nº por brazo	Tipo procedimiento	Edad	Características basales comparables	Duración	Tratamiento previo
Anderson 2018 ⁴¹	ECA doble ciego, multicéntrico	10 mg/día rivaroxabán 5 días + rivaroxabán 10 mg/día 9 días en ATR ó 30 días en ATC	10 mg/día rivaroxabán 5 días + aspirina 81 mg/día 9 días	I: 1717 C: 1707	ATC (n=1804), ATR (n=1620)	I: 62,7±10,1 C: 62,9±10,1	Sin diferencias	90 días	Se permitía el tratamiento prolongado con aspirina <100 mg/día
Zou 2014 ³³	ECA (no se especifica si hubo o no cegamiento), unicéntrico	Rivaroxaban 10 mg/24 h 14 días	AAS 100 mg/24 h 14 días	I: 102 A: 110	ATR	I: 63,5 (rango 50-82) C: 62,7 (rango 47-79)	Sin diferencias	4 semanas	Excluidos si tomaban otros tratamientos que pudieran impactar en los resultados
Jiang 2014 ⁴²	ECA abierto, unicéntrico	HBPM 5000 UI/día días 1-5, rivaroxabán 10 mg/días 6-14	AAS 100 mg/día 14 días + medidas mecánicas	I: 60 C: 60	ATR	I: 63,8±6,7 C: 65,1±7,5	Sin diferencias estadísticamente significativas	6 semanas	No se especifica

AAS: ácido acetilsalicílico, ATC: artroplastia total de cadera, ATR: artroplastia total de rodilla, C: control, DE: desviación estándar, E: enoxaparina, ECA: ensayo clínico aleatorizado, HBPM: heparina bajo peso molecular; I: intervención, P: placebo, R: rivaroxaban

Apéndice H. Pautas posológicas de diferentes fármacos y precio de las presentaciones

Pauta posológica en profilaxis	Fármaco, presentación	PVP+IVA presentación (€)	PVP+IVA trat 30 días/persona (€)	PVP+IVA trat 35 días/persona (€)
Enoxaparina 40 mg/24 h	Enoxaparina 40 mg 10 jeringas	40,93	122,79	143,26
Enoxaparina 60 mg/24h	Enoxaparina 60 mg 10 jeringas	63,11	189,33	220,89
Tinzaparina 3500 ui/24 h	Tinzaparina (Innohep®) 3500 ui 10 jeringas	37,15	111,45	130,03
Tinzaparina 4500 ui/24 h	Tinzaparina (Innohep®) 4500 ui 10 jeringas	51,16	153,48	179,06
Bemiparina 2500 ui/24 h	Bemiparina (Hibor®) 2500 ui 10 jeringas	28,26	84,78	98,91
Bemiparina 3500 ui/24 h	Bemiparina (Hibor®) 3500 ui 10 jeringas	54,58	163,74	191,03
Dalteparina 5000 ui/24 h	Dalteparina (Fragmin®) 5000 ui 25 jeringas	112,79	135,35	157,91
Fondaparinux 2,5 mg/24 h	Fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg 10 jeringas	87,90	263,7	307,65
Apixaban 2,5 mg/12 h	Apixaban (Eliquis®) 2,5 mg 60 comp	90,86	90,86	106,00
Dabigatran 110 mg una dosis tras la intervención y posteriormente 220 mg/24 h	Dabigatran (Pradaxa®) 110 mg 60 caps	90,86	90,86	106,00
Rivaroxaban 30 mg/24 h	Rivaroxaban (Xarelto®) 30 mg 30 comp	90,86	90,86	106,00
AAS 100 mg/día AAS 1500 mg/12 h	Ácido acetilsalicílico 100 mg 30 comp	1,45	1,45 (pauta de 100 mg/día)	1,69 (pauta de 100 mg/día)
	Ácido acetilsalicílico 500 mg 20 comp	2,72	24,48 (pauta de 1500 mg/12 h)	28,56 (pauta de 1500 mg/12 h)



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono:** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, M^a Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Victoria Duro Suárez, José Ignacio Elejalde Guerra, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Javier Gorricho Mendivil, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Nicolás Martínez Velilla, Ana María Mateo Cervera, Manuel Montesino Semper, M^a Ángeles Nuin Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor:** Luis Carlos Saiz Fernández.

Agradecimientos: Servicio de Traumatología HRS (M^a Rosa González Panisello), Servicio de Medicina Interna CHN-D (Jorge Gutiérrez Dubois), Servicio de Hematología CHN (M^a José Paloma Mora) y Servicio de Control y Análisis del Coste (Alberto Margallo) por las aportaciones realizadas.