

ORIGINAL

Eficacia y seguridad de la enoxaparina en reemplazos articulares de cadera o rodilla. Una revisión sistemática de la literatura



Diego Rosselli*, Juan David Rueda, Carlos Eduardo Díaz y Nick Tarazona

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2013; aceptado el 26 de enero de 2016

Disponible en Internet el 14 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Artroplastia de reemplazo de cadera;
Artroplastia de reemplazo de rodilla;
Trombosis de la vena;
Enoxaparina;
Revisión sistemática

Resumen

Introducción: La tromboprofilaxis forma parte de los protocolos de tratamiento en reemplazos articulares y la enoxaparina es la molécula más empleada. Esta revisión de la bibliografía trata de establecer su eficacia y seguridad.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía de estudios clínicos en reemplazos de cadera o rodilla que incluyeran enoxaparina como un comparador. Se analizó la eficacia y la seguridad de todos estos pacientes.

Resultados: De un total de 199 referencias capturadas, se incluyeron 22 estudios clínicos aleatorizados con un total de 21.308 pacientes; 12 estudios eran de cadera (12.738 pacientes; media de edad: 58,1, y mujeres: 55,8%) y 10, de rodilla (8.300 pacientes; media de edad: 66,2 años, y mujeres: 64,8%). La mortalidad alcanzó el 0,30% en reemplazo de cadera (IC del 95%: 0,2-0,4%) y el 0,17% en rodilla (IC del 95%: 0,1-0,3%). Se presentó tromboembolia sintomática en el 0,5% (IC del 95%: 0,4-0,7%) y en el 1,0% (IC del 95%: 0,8-1,2) de reemplazos de cadera y de rodilla, respectivamente, mientras que el sangrado mayor ocurrió en el 0,75% (IC del 95%: 0,6-0,9%) y en el 0,86% (IC del 95%: 0,7-1,1%) de los pacientes.

Discusión: La enoxaparina es un medicamento seguro en la tromboprofilaxis de reemplazos articulares. Este trabajo puede servir de base para las instituciones que deseen montar programas de farmacovigilancia en cirugía ortopédica mayor.

Nivel de evidencia clínica: Nivel II.

© 2016 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diego.rosselli@gmail.com (D. Rosselli).

KEYWORDS

Arthroplasty,
Replacement, Hip;
Arthroplasty,
Replacement, Knee;
Venous Thrombosis;
Enoxaparin;
Systematic Review

Efficacy and safety of enoxaparin in hip or knee joint replacement. A systematic review of the literature

Abstract

Introduction: Thromboprophylaxis is part of management protocols in joint replacement surgery, and enoxaparin is the most frequently used molecule. This literature review seeks to establish its efficacy and safety.

Materials and methods: A systematic review was performed on the literature of all randomized clinical trials of hip or knee replacement thromboprophylaxis that included enoxaparin as a comparator and evaluated the efficacy and safety in all the patients treated.

Results: Of a total of 199 references collected, 22 trials were included, with a total of 21,308 patients; 12 studies were on hip arthroplasty (12,738 patients, mean age 58.1, women 55.8%), and 10 knee arthroplasty (8,300 patients, mean age 66.2 years, women 64.8%). Mortality was 0.30 for hip replacement (95% CI: 0.2-0.4) and 0.17% (95% CI: 0.1-0.3) in knee. Symptomatic thromboembolism was present in 0.5 (95% CI: 0.4-0.7) and 1.0% (95% CI: 0.8-1.2) for hip and knee replacements, respectively, while major bleeding occurred in 0.75% (95% CI: 0.6-0.9), and 0.86% (95% CI: 0.7-1.1) of patients.

Discussion: Enoxaparin is a safe drug in joint replacement thromboprophylaxis. This work can serve as a basis for institutions that wish to develop surveillance programs in major orthopaedic surgery.

Evidence level: II.

© 2016 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

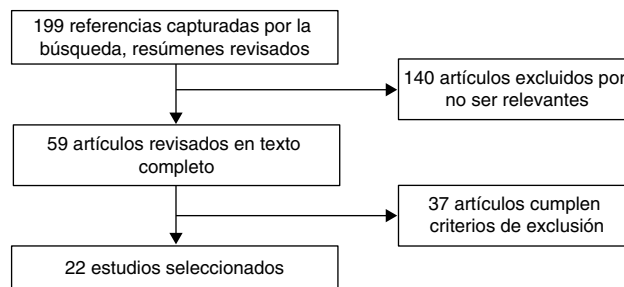
Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular forman parte de las recomendaciones de todas las guías de reemplazo articular, tanto de cadera como de rodilla¹. La enoxaparina, que es la heparina de bajo peso molecular más empleada en el mundo, se está utilizando en la profilaxis de las complicaciones tromboembólicas de la cirugía ortopédica desde hace más de 20 años². Por su superioridad sobre la warfarina y la heparina no fraccionada³, la enoxaparina se ha convertido en el fármaco de referencia en los estudios clínicos tanto de las otras moléculas de su grupo farmacológico (dalteparina⁴ y fondaparinux⁵), como de los nuevos anticoagulantes orales (apixaban⁶, dabigatran⁷ y rivaroxaban⁸). Los nuevos regímenes de anticoagulación han aumentado la eficacia a expensas de un aumento en el riesgo de sangrados⁹⁻¹¹. Por esta razón, la toma de decisiones debe sopesar tanto la efectividad como la seguridad de una intervención en salud.

A pesar de la aparición de estos nuevos medicamentos, la enoxaparina se continúa utilizando ampliamente. En el mercado nacional han ingresado recientemente varias nuevas formas de enoxaparina, elaboradas por diferentes fabricantes. El presente trabajo pretende revisar la eficacia y seguridad de la enoxaparina en la bibliografía internacional, en estudios llevados a cabo con la molécula original, para tener una base de comparación cuando se analicen los programas locales de farmacovigilancia de las nuevas enoxaparinas.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda Para la búsqueda de la bibliografía se empleó la base de datos de PubMed (búsqueda actualizada a 11 de febrero de 2013) y se emplearon los siguientes



• Diagrama que ilustra el proceso de selección de artículos.

Figura 1 Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de artículos.

términos: “Enoxaparin”[Mesh] and (“Arthroplasty, Replacement, Knee”[Mesh] or “Arthroplasty, Replacement, Hip”[Mesh]). No se hizo restricción por idioma o por fecha.

Selección de estudios clínicos Como se muestra en la figura 1, los resúmenes de los artículos así obtenidos se revisaron de manera independiente por dos de los autores (con el consenso de los tres autores para resolver desacuerdos). En un primer paso se excluyeron los artículos no relevantes. En el siguiente paso se revisaron los textos completos, en particular para examinar la bibliografía de cada artículo y capturar otros estudios que la búsqueda no hubiera incluido.

Se excluyeron los estudios que se enfocaron en subgrupos específicos de pacientes (p. ej., pacientes con fallo renal), los estudios que no fueran de distribución aleatoria y los que se concentraron en desenlaces puntuales de menor importancia, como tasas de infección de la herida o cicatrización de la herida quirúrgica. También se excluyeron artículos en que las dosis de enoxaparina no correspondieron con las

Tabla 1 Frecuencia de sangrado

Sangrado	Cadera		Rodilla	
	n = 12.738		n = 8.300	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Mayor	95 (0,75)	0,6-0,9	71 (0,86)	0,7-1,1
Menor	660 (5,2)	4,8-5,6	352 (4,2)	3,8-4,7
Clínicamente relevante, no mayor	276 (2,2)	1,9-2,4	226 (2,7)	2,4-3,1
Sitio quirúrgico	240 (1,9)	1,6-2,1	168 (2,0)	1,7-2,3

empleadas en la actualidad (30 mg s.c. c/12 h o 40 mg s.c. c/24 h).

Extracción y análisis de información De cada estudio clínico se extrajo la información en un formato prediseñado por los autores. Se incluyó información del riesgo de ocurrencia de: tromboembolia venosa y mortalidad de cualquier causa (como desenlace compuesto), trombosis venosa profunda y tromboembolia venosa mayor, como criterios de eficacia. Además, como criterios de seguridad, se identificaron los riesgos de sangrado mayor y sangrado clínicamente significativo no mayor. Puesto que no todos los estudios reportan todos los desenlaces, los denominadores podrán variar en el análisis final.

En los estudios de tromboprofilaxis, bajo un solo resultado se agrupan diferentes desenlaces, como tromboembolia venosa y mortalidad de cualquier causa. Sin embargo, los criterios para agrupar desenlaces cambian de un estudio a otro, por lo que en este caso se ha preferido considerar los desenlaces individuales por separado. La definición usual de «sangrado mayor» incluye cualquier hemorragia mortal; hemorragias que lleven a un descenso de la hemoglobina o que requieran transfusión, y hemorragias en órganos críticos (intracraneal, retroperitoneal, intraocular o intraespinal). Por sangrado clínicamente significativo, pero no mayor, se entiende hematoma espontáneo de la piel, hematoma en el sitio quirúrgico, epistaxis, hematuria macroscópica, rectorragia, sangrado gingival y otros sangrados considerados «clínicamente significativos» por el respectivo investigador¹².

Resultados

Se analizaron 22 estudios clínicos (Apéndice 1), que incluyeron un total de 21.038 pacientes asignados a recibir enoxaparina. Los comparadores fueron rivaroxaban en 7 estudios; fondaparinux en 4; apixaban en 4; dabigatran en 4; ximelagatran en 2, y en 1, darexaban. Dos estudios que usaron melagatran como comparador fueron excluidos^{13,14} dado que incluyeron simultáneamente pacientes con reemplazo de rodilla y cadera, y no presentaron los resultados por separado. De los 22 estudios incluidos, 12 se referían a pacientes con reemplazo de cadera (12.738 pacientes; media de edad: 58,1 años) y 10 incluyeron únicamente pacientes con reemplazo de rodilla (8.300 pacientes; media de edad: 66,2 años. En el grupo de reemplazo de cadera, el porcentaje de mujeres fue el 55,8% y en el de rodilla, el 64,8%. En cuanto a la dosis de enoxaparina utilizada, 9 estudios (6.898 pacientes) emplearon dosis de 30 mg

s.c. c/12 h mientras que 13 estudios (14.140 pacientes) emplearon dosis de 40 mg s.c. c/24 h.

Respecto al inicio de la tromboprofilaxis, en 9 estudios la enoxaparina se aplicó por primera vez en el período postoperatorio (a las 12-24 h), la totalidad de ellos utilizó dosis de 30 mg s.c. c/12 h; los 10 estudios que utilizaron dosis de 40 mg s.c. al día iniciaron los esquemas de tromboprofilaxis en el período prequirúrgico. Finalmente, 3 estudios utilizaron las dos estrategias indiscriminadamente. Igualmente hubo gran variabilidad en la duración del tratamiento tromboproláctico en los estudios analizados, con un rango de 5 a 38 días posquirúrgicos. Respecto al tiempo de seguimiento utilizado en los 22 estudios, varió desde 30 días posteriores a la última dosis de enoxaparina hasta 4 meses posteriores a la intervención quirúrgica.

Efectividad

La mortalidad en reemplazo de cadera alcanzó el 0,30% (31 de 10.484 pacientes; IC del 95%: 0,2-0,4%) y en reemplazo articular de rodilla alcanzó el 0,17% (11 de 6.343 pacientes; IC del 95%: 0,1-0,3%). Se presentó tromboembolia sintomática en 56 de 10.511 reemplazos de cadera (0,5%; IC del 95%: 0,4-0,7%) y en 74 de 7.182 pacientes con reemplazo de rodilla (1,0%; IC del 95%: 0,8-1,2%).

La trombosis venosa profunda se presentó en 567 de 8.897 reemplazos de cadera (6,4%; IC del 95%: 5,9-6,9%) y en 1.097 de 5.760 reemplazos de rodilla (19,1%; IC del 95%: 18,0-20,1%). Se encontró trombosis venosa proximal en 213 de 12.738 reemplazos de cadera (1,7%; IC del 95%: 1,4-1,9%) y en 127 de 8.786 reemplazos de rodilla (1,5%; IC del 95%: 1,2-1,7%). Finalmente, se presentó tromboembolia pulmonar en 18 de 10.090 pacientes con reemplazo de cadera (0,2%; IC del 95%: 0,1-0,3%) y en 28 de 6.908 pacientes con reemplazo de rodilla (0,4; IC del 95%: 0,3-0,6%).

Al comparar las dosis, en reemplazos de cadera hubo diferencias significativas en tromboembolia sintomática entre la dosis de 30 mg s.c. c/12 h (0,09%; IC del 95%: 0,0-0,3%) con un caso entre 1.128 pacientes y la de 40 mg s.c. c/24 h (0,6%; IC del 95%: 0,4-0,7%) con 55 casos entre 9.383 pacientes. Sin embargo, en reemplazos de rodilla no se observó diferencia en tromboembolia sintomática, pero se observó en trombosis venosa profunda. Con 30 mg s.c. c/12 h se presentó tromboembolia sintomática en 39 de 3.730 pacientes (1,05%; IC del 95%: 0,7-1,4%) mientras que con 40 mg s.c. c/24 h se presentó en 35 de 3.452 (1,01%; IC del 95%: 0,7-1,3%). La trombosis venosa profunda ocurrió en 486 de 3.361 pacientes (14,5%; IC del 95%: 13,3-15,6%), los cuales

recibieron 30 mg s.c. c/12 h, y en 611 de 2.399 pacientes (25,5%; IC del 95%: 23,7-27,2%), que recibieron 40 mg s.c. c/24 h.

Seguridad

Los principales desenlaces de seguridad aparecen en la [tabla 1](#). En estos desenlaces no hubo diferencias significativas al comparar las dosis de 30 mg s.c. c/12 h y de 40 mg s.c. c/24 h para los desenlaces de sangrado mayor y sangrado en sitio quirúrgico, pero se encontraron para sangrado menor y sangrado clínicamente relevante no mayor. En conjunto, de los 6.898 pacientes que recibieron 30 mg s.c. c/12 h, 238 presentaron sangrado menor (3,5%; IC del 95%: 3,0-3,9%) mientras que de los 14.140 pacientes que recibieron 40 mg s.c. c/24 h, 774 presentaron sangrado menor (5,5%; IC del 95%: 5,1-5,8%). En cuanto al sangrado clínicamente relevante no mayor, lo presentaron 103 de los 6.898 pacientes que recibieron 30 mg s.c. c/12 h (1,5%; IC del 95%: 1,2-1,8%) y 399 de los 14.140 que recibieron 40 mg s.c. c/24 h (2,8%; IC del 95%: 2,5-3,1%).

Discusión

Entre las debilidades del presente trabajo se podría considerar la heterogeneidad de los estudios, determinada por los diferentes países en que se realizaron, los diferentes criterios de inclusión y exclusión, así como esa década de diferencia de las fechas de reclutamiento de los pacientes (que van de 1998 a 2007), lo que a su vez se asocia con distintos tipos de técnicas quirúrgicas y anestésicas empleadas en ellos. La capacidad de generalizar estos resultados en el contexto colombiano puede, además, ser debatible.

Sin embargo, la aplicación principal de los resultados de este estudio sería orientar a los centros de reemplazo articular en Colombia, que empleen enoxaparina en sus protocolos, para que utilicen esta información como un punto de comparación para sus propios resultados en farmacovigilancia. De esta manera, si vigilan apropiadamente los resultados de efectividad y seguridad de la enoxaparina en los reemplazos articulares en sus propios centros, podrían comparar sus resultados con los que se presentan en este artículo.

En general, se puede considerar que el uso de la enoxaparina en este tipo de cirugía ortopédica, así como el procedimiento quirúrgico en sí, es seguro. La mortalidad total es cercana a uno de cada 500 pacientes en los cuales se ha practicado reemplazo de rodilla y a uno de cada 350 en que se ha practicado reemplazo de cadera. Y aunque el sangrado menor pueda encontrarse en el 4-5% de los pacientes, los sangrados mayores deben ocurrir en menos de uno de cada cien pacientes¹⁵. Nuestros resultados sugieren que la dosis de 30 mg s.c. c/12 h podría asociarse con menos sangrados menores y menos sangrados clínicamente relevantes que la de 40 mg s.c. c/24 h.

Finalmente, con esta revisión de la bibliografía esperamos contribuir al reconocimiento de la importancia de la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor¹⁶⁻¹⁸ y estimular la recolección y análisis de nuestra experiencia local.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Este trabajo recibió apoyo económico de Lafrancol.

Bibliografía

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl:381S-453S.
2. Planès A, Vochelle N, Fagola M, Feret J, Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:418-22.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119 1 Suppl:132S-75S.
4. TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis*. 1999;29:310-7.
5. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001;345:1298-304.
6. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2368-75.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3:103-11.
8. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
9. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Mislwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011;105:444-53.
10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:31-9.
11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.
12. Dahl OE, Quinlan DJ, Bergqvist D, Eikelboom JW. A critical appraisal of bleeding events reported in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1966-75.
13. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost*. 2003;89:288-96.
14. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after

- total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2490–6.
15. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:257–64.
 16. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009;101:77–85.
 17. Turpie AG, 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;162:1833–40.
 18. Aristizábal N, Montoya JP, Donado JH. 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. *latreia.* 2013;26:136–52.