

Serie

Anticoagulantes en Fibrilación Auricular

Riesgo de Accidente Cerebrovascular con Rivaroxabán

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases
30(5):105715, May 2021

Comentario crítico
Dra. Stella Maris Macín



Riesgo de Accidente Cerebrovascular con Rivaroxabán

La coagulación es el tratamiento estándar en pacientes con fibrilación auricular. Se han observado ventajas de los anticoagulantes orales de acción directa, como el rivaroxabán, frente a la warfarina. En el presente estudio, realizado en una población de pacientes con fibrilación auricular no valvular, los resultados se alinean con los hallazgos previos del mundo real y del ensayo ROCKET-AF al mostrar mejor prevención de accidentes cerebrovasculares, de cualquier nivel de gravedad, con rivaroxabán que con warfarina.

Introducción

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) se reduce de manera eficaz con los anticoagulantes orales, que hoy en día son el tratamiento estándar para muchos pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). La evidencia a partir de ensayos controlados aleatorizados, recomienda los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) sobre la warfarina.

En el ensayo ROCKET-AF, el rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, redujo la mortalidad por todas las causas y la gravedad del ACV, en comparación con la warfarina. Estos hallazgos, particularmente relacionados con la gravedad del ACV, son importantes dado que los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen más probabilidades de presentar ACV graves, además de mayores alteraciones funcionales, en comparación con los individuos con ACV y ritmo sinusal normal.

En un estudio previo del mundo real, el rivaroxabán redujo el riesgo de ACV general en un 19% y de ACV grave en un 48%, en comparación con la warfarina, en pacientes con FANV. El tratamiento con rivaroxabán, frente a aquel con warfarina, se asoció con una reducción del 20% en la mortalidad por todas las causas (*hazard ratio* [HR]: 0.80; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.74 a 0.86), reducción del 24% en la mortalidad posterior al ACV (HR: 0.76; IC 95%: 0.61 a 0.95) y una disminución del 59% en la mortalidad posterior al ACV a los 30 días.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la reproducibilidad, en una base de datos diferente, de los resultados observados previamente sobre el riesgo de ACV grave entre pacientes con FANV, en una población diferente tratada con rivaroxabán o warfarina.

Metodología

Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó pacientes de las bases de datos IBM® *MarketScan*® *Commercial* y *Medicare* (2011-2019), que iniciaron tratamiento con rivaroxabán o warfarina dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de FANV, tenían más de 6 meses de inscripción continua en el plan de salud, presentaban una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, y no tenían antecedentes de ACV o uso de anticoagulantes.

Los datos de los pacientes se evaluaron hasta la aparición más temprana de un diagnóstico primario de ACV, muerte, finalización de la inscripción en el plan de salud o finalización del estudio. La gravedad del ACV se definió mediante el puntaje de la escala de ACV de la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), y se clasificó en 3 categorías: leve (1 a < 5), moderada (5 a < 16) y grave (16 a 42).

Para el análisis estadístico se equilibraron las diferencias en las características basales entre los grupos de tratamiento (rivaroxabán y warfarina) y se aplicó la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW, por su sigla en inglés), utilizando el puntaje de propensión. Se empleó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para comparar el riesgo de ACV entre cohortes, equilibrado por la IPTW.

Resultados

El período medio de observación desde la fecha índice hasta el ACV, el final de la elegibilidad o el final de los datos fue de 28 meses.

Se incluyó la información de 13 599 pacientes tratados con rivaroxabán y 39 861 con warfarina; la media de edad fue de 72 años en los primeros y de 75 años, en el segundo grupo. El índice de comorbilidad de Charlson (rivaroxabán, 1.8; warfarina, 2.1) y el puntaje CHA₂DS₂-VASc (rivaroxabán, 3.0; warfarina, 3.1) fueron similares, lo que indica una carga de enfermedad y una gravedad comparables para las cohortes.

Se produjeron ACV en 272 (2.0%) pacientes tratados con rivaroxabán (0.97/100 persona-años [PA]) y 1303 (3.3%) tratados con warfarina (1.32/100 PA). El riesgo de todos los ACV fue un 18% menor con rivaroxabán que con warfarina (HR: 0.82; IC 95%: 0.76 a 0.88). Para el ACV leve (NIHSS 1 a < 5; HR: 0.83; IC 95%: 0.74 a 0.93), para ACV moderado (NIHSS 5 a < 16; HR: 0.88; IC 95%: 0.78 a 0.99) y para ACV grave (NIHSS 16 a 42; HR: 0.44; IC 95%: 0.22 a 0.91).

Esto se traduce en un 17% menos riesgo de ACV leve, 12% menos riesgo de ACV moderado y 56% menos riesgo de ACV grave, en comparación con los pacientes que recibieron warfarina.

Tabla 1. Características basales de las cohortes de rivaroxabán (n = 13 599) y warfarina (n = 39 861).

		No ponderado	Diferencia estandarizada no ponderada	Diferencia estandarizada ponderada*
	<i>Rivaroxabán</i>	<i>Warfarina</i>		
Edad, años, media (DE)	71.57 (8.88)	74.52 (8.75)	-33.45%	-4.35%
Categoría de edad, n (%)				
51-65 años	3.659 (26.91%)	7.278 (18.26%)	20.80%	-0.22%
66-75 años	4.834 (35.55%)	11.486 (28.82%)	14.44%	0.00%
≥ 76 años	5.106 (37.55%)	21.097 (52.93%)	-31.28%	0.07%
Sexo, n (%)				
Femenino	6.831 (50.23%)	18.199 (45.66%)	9.16%	-0.85%
Tipo de seguro de salud, n (%)				
Comercial	3.504 (25.77%)	6.931 (17.39%)	20.48%	-0.29%
Medicare	10.095 (74.23%)	32.930 (82.61%)	-20.48%	0.29%
Puntaje de comorbilidad de Quan-Charlson, media (DE)	1.75 (1.76)	2.10 (1.92)	-19.25%	-2.03%
Categoría de comorbilidad Quan-Charlson, n (%)				
≤ 3	11.653 (85.69%)	31.642 (79.38%)	16.68%	-0.69%
> 3	1.946 (14.31%)	8.219 (20.62%)	-16.68%	0.69%
Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VAS _c , media (DE)	2.95 (0.95)	3.10 (0.99)	-15.87%	-0.75%
Factores de riesgo de FA, n (%)				
Hipertensión	9.885 (72.69%)	25.769 (64.65%)	17.40%	0.00%
Diabetes	4.885 (35.92%)	14.291 (35.85%)	0.15%	-0.11%
Hiperlipidemia	6.732 (49.50%)	16.135 (40.48%)	18.21%	0.72%
Obesidad	1.286 (9.46%)	2.116 (5.31%)	15.92%	0.18%
Enfermedad coronaria	1.190 (8.75%)	7.034 (17.65%)	-26.52%	1.46%
Insuficiencia cardíaca	3.186 (23.43%)	15.253 (38.27%)	-32.54%	1.54%
Puntaje HAS-BLED, media (DE)	2.03 (1.02)	2.04 (1.07)	-1.12%	0.40%

DE, desviación estándar; FA, fibrilación auricular.

*Las diferencias estandarizadas miden la diferencia en la media entre 2 grupos dividida por una estimación de la DE para la variable de interés; los valores están ponderados por la probabilidad de puntaje de propensión inversa. Las diferencias estandarizadas ponderadas del 10% se consideran bien equilibradas.

Discusión

En comparación con la población del estudio anterior, la base de datos actual incluía individuos más jóvenes, con menos comorbilidades, a pesar de mayor proporción de personas con el índice de comorbilidad de Quan-Charlson > 3, y con menor riesgo de ACV, basado en un puntaje CHA₂DS₂-VAS_c más bajo y un número menor de factores de riesgo para FA. Más allá de estas diferencias, las tasas de ACV generales y leves fueron similares en ambos estudios y muestran una reducción significativa con rivaroxabán, en comparación con warfarina.

En el presente estudio, el rivaroxabán se asoció con mayor reducción del riesgo de ACV grave frente a warfarina, en comparación con el estudio anterior (56% frente

a 48%), y hubo una disminución del riesgo estadísticamente significativa del 12% para ACV moderado, mientras que en el trabajo anterior la diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente debido a un tamaño de muestra más pequeño.

A diferencia de estudios anteriores, este análisis incluyó el ACV hemorrágico y analizó datos según la gravedad de esta complicación. Los resultados que comparan rivaroxabán y warfarina sugieren que el tratamiento anticoagulante influye no solo en la probabilidad de que los pacientes con FANV presenten un ACV, sino también en su gravedad.

Entre las limitaciones de este estudio se destacan: la base de datos estaba limitada por la falta de información

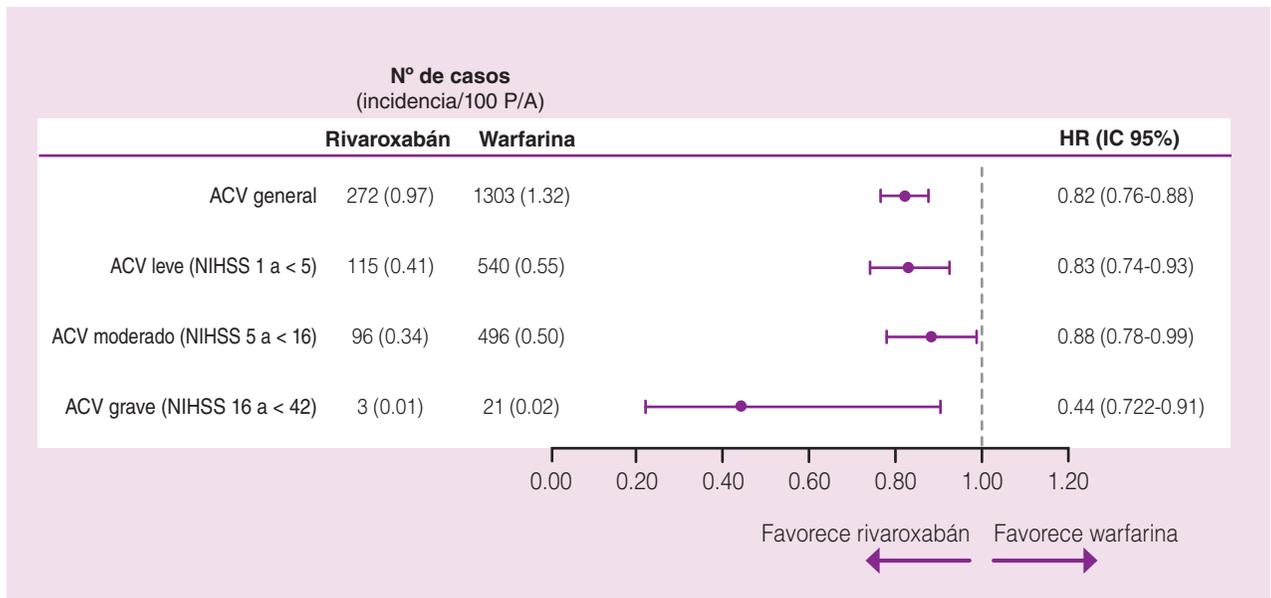


Figura 1. Eficacia comparativa del rivaroxabán frente a la warfarina.

NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; P/A, persona-años; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confianza; ACV, accidente cerebrovascular.

de mortalidad para comparar los resultados con el trabajo anterior; no había datos sobre la adhesión y el control de los anticoagulantes, y es posible que los pacientes hayan recibido otros tratamientos para la prevención del ACV; la información sobre el riesgo de sangrado no se evaluó, ya que se centró específicamente en los resultados del ACV; sin embargo, se incluyó en el estudio la hemorragia intracranial, el tipo de hemorragia más grave.

Conclusiones

Este estudio reafirma hallazgos previos del mundo real al mostrar una mejor prevención del ACV con rivaroxa-

bán, en comparación con warfarina, en la práctica clínica en pacientes con FANV. Se observaron reducciones significativas en los ACV generales, así como en los ACV leves, moderados y graves, con rivaroxabán frente a warfarina; en particular, la reducción fue mayor para el ACV grave.

Estos datos resaltan la importancia de elegir el tratamiento anticoagulante adecuado para reducir el riesgo de ACV, especialmente el que conduce a malos resultados en pacientes con FANV, y ofrecen a los médicos información sobre tratamientos novedosos para estos pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicalud.com

Título original: Risk of Stroke Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin

Autores: Milentijevic D, Lin J, Alberts M y colaboradores

Institución: Hartford HealthCare, Hartford, EE.UU.

Fuente: Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 30(5):105715, May 2021

Comentario crítico

Papel de los nuevos anticoagulantes en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular

**Dra. Stella Maris Macín**

Doctora en Ciencias de la Salud; Prof. de Farmacología, Facultad de Medicina de la UNNE; Jefa de la Unidad Coronaria, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes, Argentina.

La fibrilación auricular (FA) es una de las epidemias cardiovasculares del siglo XXI, afecta más a hombres que mujeres, y se espera que su prevalencia aumente en el porvenir de años futuros. Es la principal causa de accidente cerebrovascular (ACV) embólico, aumenta cinco veces el riesgo de insuficiencia cardíaca y 2 veces la mortalidad. Representa un gran costo para el sistema de salud, no solo por las intervenciones requeridas o el tratamiento farmacológico prescripto, sino también por las frecuentes rehospitalizaciones. Debido a la gran cantidad de pacientes con FA subclínica, la prevalencia de esta enfermedad está subestimada. El envejecimiento es un riesgo sustancial de FA, e influyen ciertas comorbilidades, como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, obesidad y apnea obstructiva del sueño.

Las guías europeas de FA recomiendan anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) sobre la warfarina, basado en ensayos controlados aleatorizados, los que demostraron prevención no inferior a la warfarina de ACV y embolia sistémica, en ausencia de prótesis mecánicas o enfermedad mitral moderada o grave. Es muy importante el control de comorbilidades y factores de riesgo, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los agentes anti-vitamina K han mostrado prevenir dos de cada tres eventos cardioembólicos, con reducción de la mortalidad. Sin embargo, deben ser controlados de manera regular, tienen un mecanismo lento de acción y presentan interacción con otros fármacos y alimentos. Los nuevos anticoagulantes tienen un mecanismo de acción más rápido, no requieren terapia puente con anticoagulantes parenterales ni monitoreo continuo, y presentan menor interacción medicamentosa. El riva-

roxabán es un inhibidor directo del factor Xa, y tiene la ventaja sobre los otros anticoagulantes orales –dabigatrán, apixabán, edoxabán– de ser administrado en una sola toma diaria, lo cual garantiza mejor adhesión al tratamiento y una biodisponibilidad del 100% cuando se administra con alimentos.

Todos los pacientes son diferentes y únicos, y se recomienda individualizar el tratamiento en cada uno de ellos, siempre considerando las sugerencias de las guías, como el uso del acrónimo “ABC” propuesto por Lip como esquema general de actuación: A) evitar el accidente cerebrovascular, B) mejor control de los síntomas, C) factor de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

El rivaroxabán redujo la mortalidad por todas las causas y la gravedad del ACV, en comparación con la warfarina, en el estudio ROCKET-AF. Milentijevic y col., basados en datos del mundo real, en consonancia con ensayos clínicos y metanálisis, mostraron que la utilización de este agente redujo el riesgo de ACV y su gravedad. Siempre utilizar puntajes como el CHA₂DS₂-VASc, con alto valor predictivo negativo, para determinar qué pacientes podrían requerir terapia anticoagulante por su mayor riesgo cardioembólico.

A pesar de la amplia evidencia del beneficio de la anticoagulación en pacientes con FA como prevención del ACV, muchos de ellos no se encuentran bajo esta terapia. Los principales motivos son que están asintomáticos, o que el tamizaje de FA suele ser insuficiente.

A pesar de la información abundante acerca de la seguridad de los ACOD, se encuentran subutilizados debido a la sobrevaloración de los riesgos de sangrado, entre los que la edad y la fragilidad son los más frecuentes. Como los beneficios de la anticoagulación son mayores que las complicaciones hemorrágicas, los puntajes de sangrado deberían utilizarse para disminuir los factores modificables y no para impedir la anticoagulación como tratamiento. Son los agentes de elección, y deberían seleccionarse según las características clínicas y las preferencias de cada paciente.

Bibliografía sugerida

- Alberts M, Chen YW, Milentijevic D, et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin. *Stroke* 51:549-555, 2020.
- Hindricks G, Potpara T, Watkins C, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y el tratamiento de la fibrilación auricular. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol* 74(5):437.e1-437.e1, 2021.
- Hindricks G, Potpara T, Watkins C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42(5):373-498, Feb 2021.
- McDonagh T, Metra M, Skibellund A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* Fail 24(1):4-131, 2022.
- Milentijevic D, Lin J, Alberts M, et al. Risk of stroke outcomes in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30(5):1057-15, May 2021.
- Patel M, Mahaffey K, Califf R, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883-891, Sep 2011.