

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Estudio prospectivo mundial de la seguridad de rivaroxabán



Paulus Kirchhof, MD^a, Ghazi Radaideh, DM^b, Young-Hoon Kim, MD^c, Fernando Lanas, MD^d, Sylvia Haas, MD^e, Pierre Amarenco, MD, PhD^f, Alexander G.G. Turpie, MD^g, Miriam Bach, PhD^h, Marc Lambelet, DIPL-MATHⁱ, Susanne Hess, MD^h, A. John Camm, MD^{j,k}, en nombre de los investigadores del programa mundial XANTUS

RESUMEN

ANTECEDENTES La eficacia de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) se ha establecido en ensayos clínicos. Sin embargo, son necesarios estudios observacionales en la práctica clínica real, prospectivos y bien realizados, sobre la seguridad y la efectividad de estos fármacos.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar el perfil de seguridad del rivaroxabán en la práctica clínica real mediante el análisis combinado de los pacientes con FA incluidos en el programa XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*) a nivel mundial.

MÉTODOS Se llevó a cabo un análisis conjunto, previamente planificado, de los registros XANTUS, XANAP (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation in Asia*) y XANTUS-EL (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region*). Se realizó un seguimiento de 1 año en los pacientes con FA que iniciaron tratamiento con rivaroxabán para la prevención del ictus. Las variables principales del estudio fueron los episodios adversos (EA)/EA graves (EAG) de hemorragia mayor ocurridos durante el tratamiento y la mortalidad por cualquier causa. Las variables secundarias fueron los episodios tromboembólicos ocurridos durante el tratamiento y las hemorragias no mayores. Las variables de mayor importancia fueron objeto de adjudicación centralizada.

RESULTADOS Se incluyó a un total de 11.121 pacientes (media de edad 70,5 ± 10,5 años; mujeres 42,9%). Las comorbilidades más frecuentes fueron insuficiencia cardiaca (21,2%), hipertensión (76,2%) y diabetes (22,3%). Las tasas de eventos fueron: episodios/100 pacientes-año: hemorragia mayor 1,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,5-2,0; valor mínimo: Latinoamérica 0,7; valor máximo: Europa Occidental, Canadá e Israel 2,3); muerte por cualquier causa 1,9 (IC del 95%: 1,6-2,2; valor mínimo: Europa Oriental 1,5; valor máximo: Latinoamérica, Oriente Medio y África 2,7); e ictus o embolia sistémica 1,0 (IC del 95%: 0,8-1,2; valor mínimo: Latinoamérica 0; valor máximo: Asia-Pacífico 1,8). La persistencia en el tratamiento a un año fue del 77,4% (valor mínimo: Asia-Pacífico 66,4%; valor máximo: Europa Oriental 84,4%).

CONCLUSIONES Este gran análisis prospectivo en la práctica clínica real con 11.121 pacientes de 47 países mostró unas tasas bajas de hemorragia e ictus en los pacientes con FA tratados con rivaroxabán, con un bajo abandono del tratamiento en diferentes regiones del mundo. En términos generales, los resultados fueron consistentes en las diferentes regiones. (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation* [XANTUS]; NCT01606995; *Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region* [XANTUS-EL]; NCT01800006, y *Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Asia* [XANAP]; NCT01750788) (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:141-53) © 2018 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

- EA** = episodio adverso
FA = fibrilación auricular
SNC = sistema nervioso central
CLCr = aclaramiento de creatinina
ACOD = anticoagulante oral directo
HIC = hemorragia intracraneal
ISTH = *International Society on Thrombosis and Haemostasis*
IM = infarto de miocardio
EAG = episodio adverso grave
ES = embolia sistémica
AIT = accidente isquémico transitorio
AVK = antagonista de vitamina K

Se estima que la fibrilación auricular (FA) afecta a unos 33,5 millones de pacientes en todo el mundo (1). Aunque a menudo es asintomática, la FA se asocia a una importante carga de enfermedad, que incluye ictus, muerte por causa cardiovascular e insuficiencia cardíaca, así como a hospitalizaciones no programadas, que a menudo tienen causas cardiovasculares (2,3). El uso de anticoagulación apropiada puede reducir en gran manera el riesgo de ictus isquémico en los pacientes con FA (4,5), y las opciones disponibles para ello incluyen el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) y el de anticoagulantes orales directos (ACOD) (apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán). Teniendo en cuenta los resulta-

dos de los grandes ensayos de fase III que han demostrado el perfil de riesgo-beneficio favorable de los ACOD en comparación con los AVK (5-9), diversas guías recomiendan el empleo de ACOD como alternativa o con preferencia a los AVK (10,11). Los ACOD se están utilizando de manera creciente para la prevención del ictus en pacientes con FA (12). La evidencia obtenida en la práctica clínica real complementa los resultados de los ensayos de fase III y es importante para evaluar la seguridad y la efectividad de los medicamentos autorizados y para obtener información sobre los patrones de uso en la práctica clínica habitual (13).

El programa XANTUS constituye una fuente de datos única sobre la práctica clínica real respecto al uso de rivaroxabán para la prevención del ictus en pacientes con FA.

El programa XANTUS incluyó 3 estudios prospectivos llevados a cabo en 47 países de diferentes regiones del mundo, y aportó un amplio espectro de datos mundiales. Los pacientes incluidos procedían de Europa Occidental y Oriental, Canadá e Israel en el estudio XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*), de la región de Asia-Pacífico en el estudio XANAP (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation in Asia*), y de Europa Oriental, Oriente Medio, África y Latinoamérica en el estudio XANTUS-EL (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region*) (14,15). El objetivo de este análisis combinado de los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL fue evaluar el perfil de seguridad de rivaroxabán a nivel mundial en la práctica clínica habitual.

MÉTODOS

Realizamos un análisis conjunto, preestablecido, de los estudios del programa XANTUS (estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL). La metodología se ha descrito de manera detallada con anterioridad (14,15). Los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL fueron estudios de cohortes, internacionales, prospectivos, observacionales, no intervencionistas realizados en pacientes adultos (edad \geq 18 años de edad) con FA que iniciaron un tratamiento con rivaroxabán para la prevención del ictus o la embolia sistémica (ES) fuera del sistema nervioso central (no-SNC) que dieron su consentimiento para participar. A los pacientes se les prescribió rivaroxabán según lo autorizado por las autoridades sanitarias de cada país. La dosis de rivaroxabán reco-

^cDivision of Cardiology, Department of Internal Medicine, Korea University Medical Centre, Seúl, Corea del Sur; ^dHospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile; ^eFormerly Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Alemania; ^fDepartment of Neurology and Stroke Centre, Paris-Diderot-Sorbonne University, Paris, Francia; ^gDepartment of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^hMedical Affairs, Bayer AG, Berlín, Alemania; ⁱChrestos Concept GmbH & Co KG, Essen, Alemania; ^jMolecular and Clinical Sciences Research Institute, St. George's, University of London, Londres, Reino Unido, y el ^kDepartment of Genetics and Imaging, Faculty of Medicine, Imperial College London, Londres, Reino Unido. El programa de investigación XANTUS fue financiado por Bayer. El Dr. Kirchhof ha recibido apoyo para investigación de la Unión Europea, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (U.K.), German Centre for Cardiovascular Research, 3M Medica, MEDA Pharma, AstraZeneca, Bayer HealthCare, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, German Cardiac Society, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Otsuka Pharma, Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Servier, Siemens y Takeda; ha recibido honorarios de varias de estas empresas, y consta como inventor en 2 solicitudes de patentes pendientes presentadas por la University of Birmingham (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783). El Dr. Radaideh ha recibido pagos por consultoría y honorarios de Bayer, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Takeda y Servier. El Dr. Lanus ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb y Pfizer. El Dr. Haas ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Pfizer y Sanofi. El Dr. Amarenco ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Edwards, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Medtronic, Merck, ShingPoon y Kowa Pharmaceutical; ha formado parte de un comité ejecutivo de AstraZeneca, Bayer y Pfizer; ha formado parte del Comité de Vigilancia de Datos y Seguridad de Fibrógeno; ha formado parte de consejos asesores de Bristol-Myers Squibb y Daiichi-Sankyo, y ha recibido subvenciones de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, Pfizer y Sanofi. El Dr. Turpie ha sido consultor de Bayer, Janssen Pharmaceutical Research & Development y Portola. Los Drs. Bach y Hess son empleados de Bayer AG. El Dr. Bach posee acciones de Bayer AG. El Sr. Lambelet es empleado de Chrestos Concept, que recibió financiación para este análisis por parte de Bayer AG. El Dr. Camm ha sido consultor de Aryx, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, Pfizer y Sanofi, y ha recibido subvenciones de Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Kim ha declarado que no tiene ninguna relación relevante que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 20 de noviembre de 2017; original revisado recibido el 10 de abril de 2018, aceptado el 12 de abril de 2018.

mendada en la ficha técnica es de 20 mg una vez al día en los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) \geq 50 ml/min y de 15 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr $<$ 50 ml/min en todos los países incluidos, excepto Taiwán, donde puede prescribirse rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día o de 20 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr $>$ 50 ml/min y a dosis de 10 mg una vez al día o de 15 mg una vez al día en los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min (16,17). Para limitar el sesgo de selección, se pidió a los investigadores participantes que incluyeran a pacientes consecutivos diagnosticados de FA mediante un examen de selección y documentación en un registro anónimo de pacientes. Se completó la documentación correspondiente al examen de selección antes de que los pacientes elegibles y que aceptaron participar firmaran el consentimiento informado, y no se permitió la obtención de datos del resto de pacientes no elegibles para el estudio o que no aceptaron participar.

La inclusión de pacientes se realizó en 47 países de 5 regiones del mundo (Europa Occidental/Canadá/Israel: Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Israel, Países Bajos, Noruega, Portugal, Suecia y Reino Unido; Europa Oriental: Azerbaiján, República Checa, Georgia, Hungría, Kazajistán, Moldavia, Polonia, Rusia, Eslovaquia, Eslovenia y Ucrania; Oriente Medio/África: Bahrein, Egipto, Jordania, Kenia, Líbano, Pakistán, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos; Asia-Pacífico: Hong Kong, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia y Vietnam; y Latinoamérica: Argentina, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela). Todos los pacientes fueron objeto de seguimiento durante 1 año, o durante \geq 30 días tras la retirada del tratamiento con rivaroxabán (si era $<$ 1 año); se pidió a los investigadores que obtuvieran también datos a intervalos de aproximadamente 3 meses. Las diferencias existentes en las fechas de autorización por parte de las autoridades reguladoras farmacéuticas en los distintos países hicieron que los estudios se completaran en subgrupos de regiones del mundo.

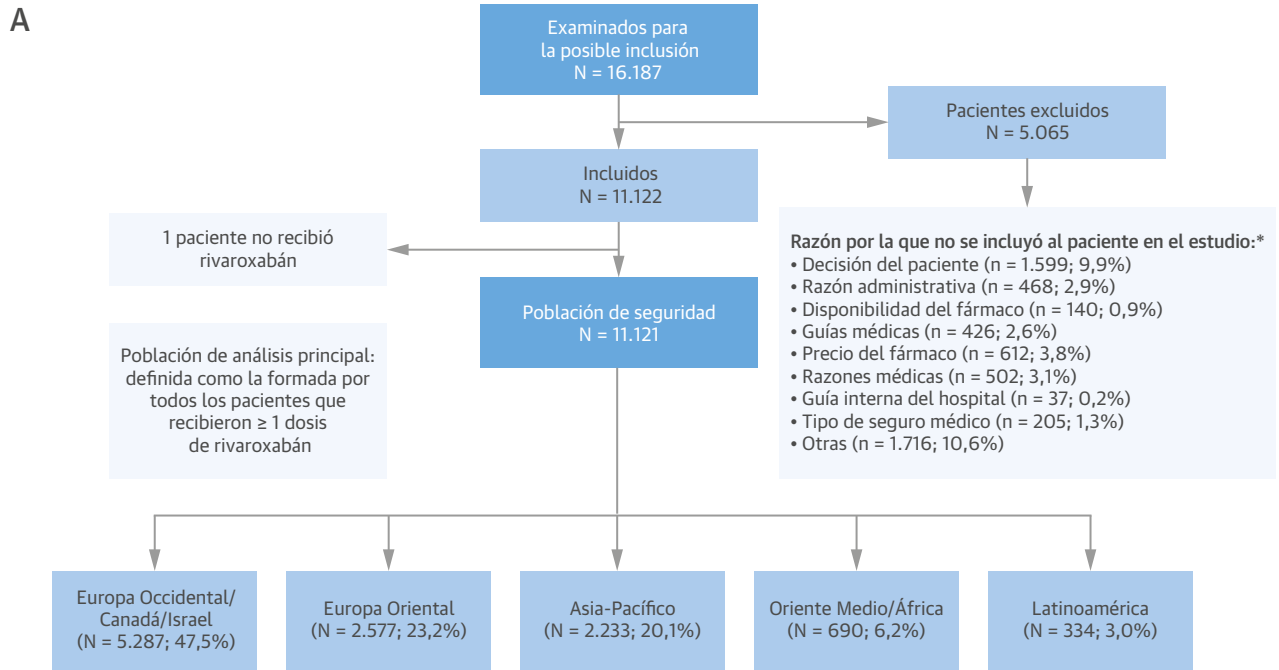
Las variables principales fueron las relativas a la seguridad de rivaroxabán y se registraron mediante los episodios adversos (EA) ocurridos durante el tratamiento o los episodios adversos graves (EAG). Incluyeron los episodios de hemorragia mayor (utilizando la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [ISTH]), la muerte por cualquier causa y cualquier otro EA o EAG. Se consideró que los EA habían ocurrido durante el tratamiento si se habían iniciado entre el día de la primera dosis de rivaroxabán y hasta 2 días después de la última dosis en el caso de que se hubiera interrumpido definitivamente la administración de rivaroxabán. Las variables secundarias incluyeron los episodios tromboembólicos sintomáticos, la hemorragia no mayor, la satisfacción con el tratamiento, la persistencia en el trata-

miento y las razones para la interrupción del tratamiento. La satisfacción con el tratamiento se evaluó con los cuestionarios estandarizados para pacientes (*Anti-Clot Treatment Scale*) en algunos países y también por el médico en la última visita. Los ictus hemorrágicos se registraron como ictus y como episodio de hemorragia mayor. Todas las variables principales (incluidas las de hemorragia mayor, ictus, ES, accidente isquémico transitorio [AIT], infarto de miocardio [IM] y muerte por cualquier causa) fueron validadas y adjudicadas por parte de un comité de adjudicación centralizado, que tuvo acceso a todos los datos de los pacientes. Los análisis estadísticos, que se realizaron en toda la población de seguridad, fueron de carácter exploratorio e incluyeron un análisis descriptivo de las variables principales y secundarias.

RESULTADOS

POBLACIÓN DE PACIENTES. Entre junio de 2012 y diciembre de 2014 se examinó para la posible inclusión a un total de 16.187 pacientes, de los que 11.122 fueron incluidos en el estudio en 554 centros de todo el mundo (311, 111 y 132 centros en los estudios XANTUS, XANAP y XANTUS-EL, respectivamente); 1 paciente no recibió rivaroxabán y fue excluido de este análisis (**figura 1**). En el análisis de seguridad se incluyó a un total de 5.287 (47,5%) pacientes de Europa Occidental/Canadá/Israel, 2.577 (23,2%) de Europa Oriental, 2.233 (20,1%) de Asia-Pacífico, 690 (6,2%) de Oriente Medio/África y 334 (3,0%) de Latinoamérica. Israel se incluyó en el grupo de Europa Occidental y Canadá dado que su sistema de asistencia sanitaria es similar. En la **tabla 1** se muestran los parámetros demográficos y las características clínicas en la visita inicial. La edad media de los pacientes fue de 70,5 años, y el 57,1% de los pacientes fueron varones. Las comorbilidades asociadas a los episodios de ictus y/o hemorragia fueron frecuentes e incluyeron la insuficiencia cardíaca congestiva (21,2%), la hipertensión (76,2%), la diabetes mellitus (22,3%) y los antecedentes previos de ictus/ES no-SNC/AIT (21,3%). El CHADS₂ medio (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previos) y CHA₂DS₂-VASc medio (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo [mujer]) fueron de 2,0 y 3,5, respectivamente. En total, el 31,8% de los pacientes no había sido tratado anteriormente con anticoagulación ni con antiagregantes plaquetarios en la visita inicial; el 37,0% de los pacientes había recibido anteriormente tratamiento con AVK; el 4,0%, con inhibidor directo de trombina o un inhibidor de factor Xa, y el 18,0% con ácido acetilsalicílico.

FIGURA 1 Cuadro general del análisis conjunto del programa XANTUS



(A) Distribución de los pacientes en el análisis conjunto del programa XANTUS. **(B)** Países participantes en los 3 estudios que forman el programa XANTUS. *Las razones para no continuar en el estudio incluyeron, entre otras, la decisión del paciente y motivos médicos y administrativos; en algunos pacientes podía haber >1 razón para la exclusión. XANAP = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Asia; XANTUS = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation; XANTUS-EL = Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation in Latin America and EMEA Region.

TABLA 1 Parámetros demográficos y características de los pacientes en la visita inicial de los participantes incluidos en el programa XANTUS a nivel mundial (n = 11.121)

Edad, años	70,5 ± 10,5
< 65	2.884 (25,9)
65 a 75	4.372 (39,3)
> 75	3.865 (34,8)
Varones	6.354 (57,1)
Primer peso disponible, kg	80,0 ± 17,8
IMC, kg/m ²	28,0 ± 5,2
IMC > 30 kg/m ²	2.523 (22,7)
Primer aclaramiento de creatinina disponible, ml/min	
< 15	47 (0,4)
≥ 15 a < 30	166 (1,5)
≥ 30 a < 50	1.061 (9,5)
≥ 50 a ≤ 80	3.478 (31,3)
> 80	2.320 (20,9)
No disponible	4.049 (36,4)
Comorbilidades preexistentes	
Hipertensión	8.476 (76,2)
Diabetes mellitus	2.484 (22,3)
Ictus/AIT/ES no-SNC previo	2.372 (21,3)
IC congestiva	2.359 (21,2)
IM previo	994 (8,9)
Hospitalización en la visita inicial	2.072 (18,6)
Tipo de FA	
Primer diagnóstico	2.049 (18,4)
Paroxística	4.147 (37,3)
Persistente	1.798 (16,2)
Permanente	3.084 (27,7)
No disponible	43 (0,4)
Puntuación CHADS ₂	2,0 ± 1,3
Puntuación CHADS ₂	
0	1.016 (9,1)
1	3.199 (28,8)
2	3.351 (30,1)
3	1.956 (17,6)
4	1.140 (10,3)
5	401 (3,6)
6	58 (0,5)
No disponible	0
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	3,5 ± 1,7
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	
0	301 (2,7)
1	1.045 (9,4)
2	2.026 (18,2)
3	2.527 (22,7)
4	2.305 (20,7)
5	1.446 (13,0)
6-9	1.468 (13,2)
No disponible	3 (<0,05)
Puntuación HAS-BLED	2,0 ± 1,1
Puntuación HAS-BLED	
0	742 (6,7)
1	3.051 (27,4)
2	4.293 (38,6)
≥ 3	3.016 (27,1)
No disponible	19 (0,2)

Continúa en la columna siguiente.

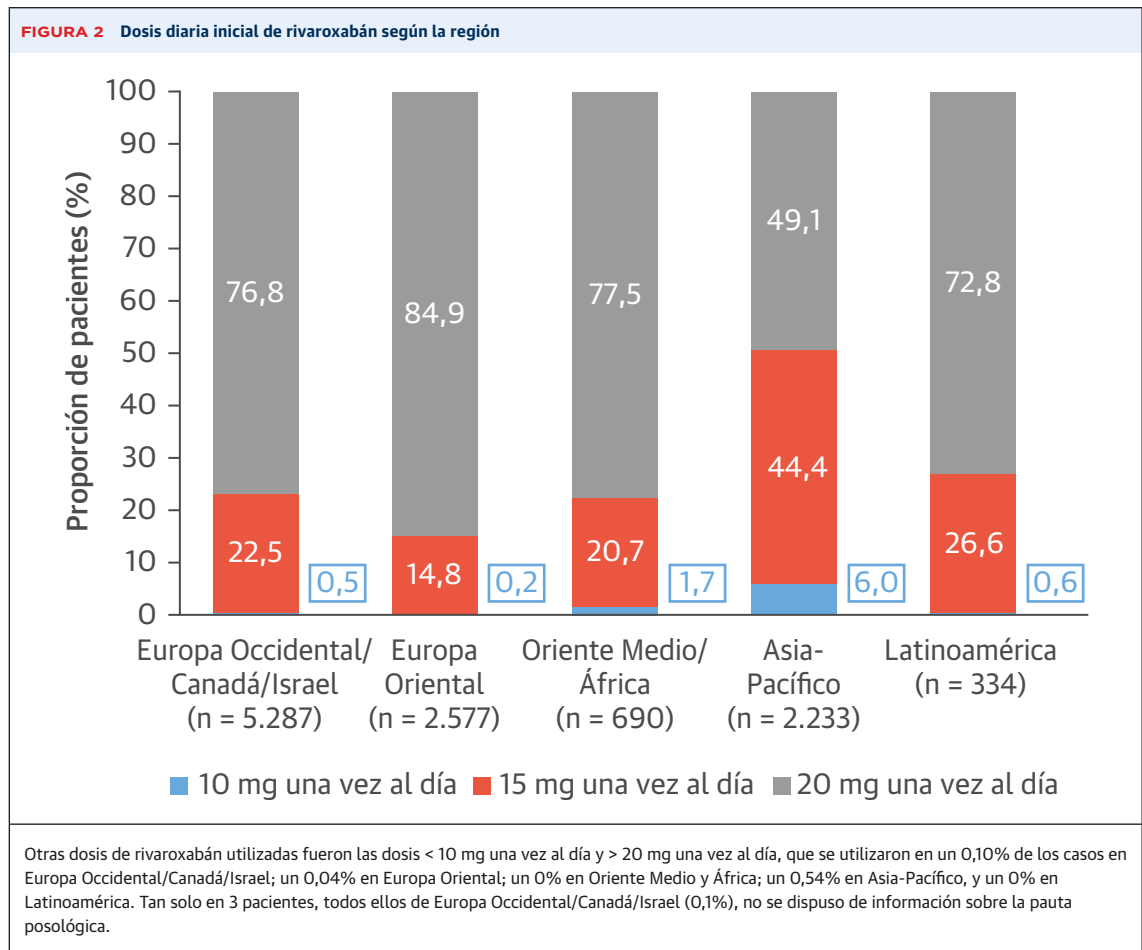
TABLA 1 Continuación

Tratamiento antitrombótico previo	
Sí	7.583 (68,2)
No	3.538 (31,8)
Tipo de tratamiento antitrombótico previo	
AVK	4.119 (37,0)
DTI	427 (3,8)
AAS (excluido el DAPT)	2.004 (18,0)
DAPT	115 (1,0)
Inhibidor de factor Xa (excluido rivaroxabán)	17 (0,2)
Heparina	264 (2,4)
Otros fármacos antitrombóticos	80 (0,7)
Múltiple	557 (5,0)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

FA = fibrilación auricular; AAS = ácido acetilsalicílico; IMC = índice de masa corporal; CHADS₂ = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previos; CHA₂DS₂-VASC = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo (mujeres); SNC = sistema nervioso central; DAPT = terapia doble con antiagregante plaquetario; DTI = inhibidor directo de trombina; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada, drogas o alcohol; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio; DE = desviación estándar; ES = embolia sistémica; AIT = accidente isquémico transitorio; AVK = antagonista de vitamina K.

De los 11.121 pacientes que completaron el estudio, 8.540 (76,8%) fueron objeto de observación durante el periodo completo de 12 meses. El tratamiento de rivaroxabán se abandonó prematuramente en 2.566 pacientes (23,1%) y no existían datos de 15 pacientes. En esos pacientes en los que se finalizó prematuramente la administración de rivaroxabán, la razón documentada para abandonar el tratamiento que aportó el investigador fue la decisión del paciente en 794 (7,1%) pacientes; un EA en 724 pacientes (6,5%); una razón distinta de un EA en 381 (3,4%) pacientes, y el haber entrado en un ritmo sinusal estable en 176 (1,6%) pacientes. La mayoría de los pacientes (n = 8.126 [73,1%]) recibieron inicialmente rivaroxabán 20 mg una vez al día, y 2.795 (25,1%), 179 (1,6%) y 18 (0,2%) pacientes recibieron inicialmente rivaroxabán 15 mg una vez al día, rivaroxabán 10 mg una vez al día u otra dosis de rivaroxabán (30, 25, 7,5 o 2,5 mg una vez al día), respectivamente. No existía información sobre la posología de 3 pacientes. Durante el estudio no se registraron las razones indicadas para la elección de la dosis inicial. El desglose de la patología por regiones (**figura 2**) reveló que la región en la que se prescribió con menor frecuencia rivaroxabán 15 mg una vez al día fue Europa Oriental (14,8% de los pacientes) y la región en la que se prescribió con mayor frecuencia fue Asia-Pacífico (44,4% de los pacientes), donde las recomendaciones locales de la ficha técnica son diferentes; en Taiwán (n = 614), la dosis autorizada de rivaroxabán para los pacientes con un ClCr > 50 ml/min es de 15 o 20 mg una vez al día, mientras que es de 10 o 15 mg una vez al día para los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min (16). Las



dosis autorizadas de rivaroxabán en otros países incluidos en el estudio son de 20 mg una vez al día para los pacientes con un $\text{ClCr} \geq 50$ ml/min y 15 mg una vez al día para los pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min (17). La mediana de duración del tratamiento fue de 366 días (rango intercuartílico: 330 a 379 días) y la duración media del tratamiento fue de $324,5 \pm 117,80$ días.

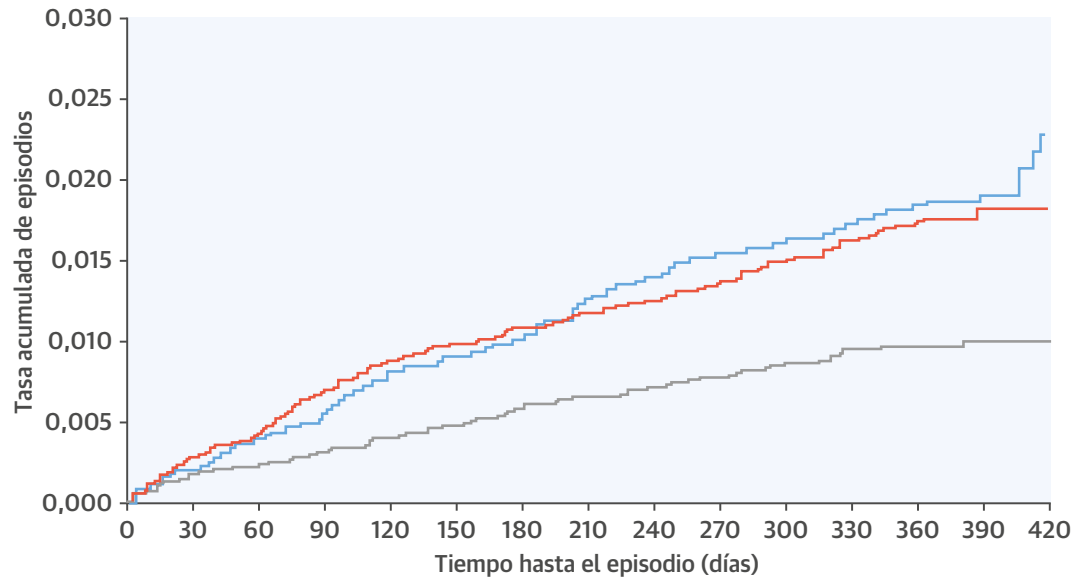
Se observaron diferencias en los parámetros demográficos, las características clínicas y el riesgo de ictus y de hemorragia entre las diversas regiones del estudio (tabla 1 online). Los pacientes incluidos en Europa Occidental/Canadá/Israel, Asia-Pacífico y Latinoamérica fueron, en promedio, de mayor edad que los pacientes incluidos en Europa Oriental y Oriente Medio/África, mientras que la obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) fue más prevalente en Europa Oriental, Oriente Medio/África y Latinoamérica en comparación con otras regiones. La prevalencia máxima de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y el IM previo se registró en los pacientes de Europa Oriental, mientras que en Asia-Pacífico se dio la prevalencia más alta de antecedentes previos de ictus/AIT/ES no-SNC. Hubo casi el doble de pacientes con diabetes mellitus en Oriente

Medio/África que en las demás regiones del mundo. Las puntuaciones más bajas de riesgo de ictus fueron las de los pacientes de Europa Occidental/Canadá/Israel y Oriente Medio/África; los pacientes de Oriente Medio/África y Latinoamérica fueron los que mostraron unas puntuaciones de riesgo hemorrágico más bajas.

VARIABLES PRINCIPALES. En términos generales, el número de pacientes que presentaron episodios tromboembólicos o de hemorragia mayor durante el tratamiento o que fallecieron fue bajo (ilustración central). Más del 96% de los pacientes no presentaron ninguno de los eventos evaluados de ictus/ES no-SNC, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa durante el tratamiento.

Hubo 190 episodios de hemorragia mayor durante el tratamiento en 172 pacientes (1,7 episodios /100 pacientes-año) (tabla 2). La incidencia de hemorragia mortal fue de 0,2 episodios/100 pacientes-año; las hemorragias en órganos críticos se dieron con una tasa de 0,6 episodios/100 pacientes-año e incluyeron la hemorragia intracraneal (HIC), con una tasa de 0,4 episodios/100 pacientes-año. La localización más frecuente de la hemorragia mayor fue el tracto gastrointestinal: 71 pacientes

ILUSTRACIÓN CENTRAL Seguridad de rivaroxabán: tasas acumuladas



Hemorragia mayor	11.121	10.720	10.394	10.138	9.823	9.618	9.439	9.239	9.091	8.917	8.703	8.313	6.734	1.862	844
Ictus/ES no-SNC	11.121	10.729	10.404	10.155	9.842	9.637	9.456	9.257	9.108	8.939	8.724	8.332	6.748	1.864	843
Muerte	11.121	10.726	10.403	10.153	9.847	9.646	9.471	9.272	9.125	8.961	8.751	8.351	6.772	1.871	845

— Muerte — Hemorragia mayor — Ictus/embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (ES SNC)

Kirchhof, P. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53.

Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por cualquier causa, los episodios adversos hemorrágicos y el ictus/ES no-SNC durante el tratamiento.

presentaron hemorragias gastrointestinales mayores (0,7 episodios/100 pacientes-año). En total, 179 pacientes presentaron 196 episodios tromboembólicos sintomáticos (1,8 episodios/100 pacientes-año) (tabla 2). Ello incluyó 87 pacientes con ictus (0,9 episodios/100 pacientes-año), 41 con AIT (0,4 episodios/100 pacientes-año), 11 con episodios embólicos sistémicos (0,1 episodios/100 pacientes-año) y 42 con IM (0,4 episodios/100 pacientes-año). La incidencia del ictus isquémico y hemorrágico fue de 0,6 y 0,2 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. Las tasas de las principales variables de seguridad y efectividad se resumen en la figura 3.

La proporción de pacientes que seguían con vida y sin hemorragia mayor ni ictus/ES no-SNC fue uniforme en las diversas regiones (95,7-97,4%) (figura 1 online, tabla 2 online). Aunque en términos generales fueron similares, hubo diferencias sutiles en la incidencia de las variables entre las distintas regiones. La hemorragia mayor fue más frecuente en Europa Occidental/Canadá/Israel en comparación con las tasas observadas en las demás regiones evaluadas (2,3 frente a 0,7-1,6 episodios/100 pacientes-año). El ictus/ES no-SNC se dio con la

máxima frecuencia en Asia-Pacífico (1,8 frente a 0-1,0), y la mortalidad más alta fue la de Oriente Medio/África y Latinoamérica (2,7 frente a 1,5-2,0). Las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa fueron, en general, uniformes en los pacientes con y sin tratamiento antitrombótico previo en las diversas regiones (figura 2 online, tabla 3 online).

En total, 3.796 pacientes (34,1%) presentaron algún EA durante el tratamiento y 1.647 pacientes (14,6%) sufrieron algún EAG durante el tratamiento. Tal como se preveía, la incidencia de hemorragia mayor y de ictus/ES no-SNC aumentó con la edad; las tasas de incidencia de la hemorragia mayor en pacientes de < 65, 65-75 y > 75 años de edad fueron de 0,8, 1,4 y 2,9 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. Las correspondientes tasas de ictus/ES no-SNC fueron de 0,5, 1,1 y 1,2 episodios/100 pacientes-año, respectivamente. De igual modo, el análisis de los resultados en función de las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc puso de manifiesto que las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y mortalidad por cualquier causa tendían a aumentar con el aumento de las puntuaciones de riesgo (figura 4).

TABLA 2 Episodios tromboembólicos y hemorrágicos durante el tratamiento y mortalidad por cualquier causa en la población del estudio

	Proporción de incidencia	Tasa de incidencia episodios/100 pacientes-año (IC del 95%)
Muerte por cualquier causa	187 (1,7)	1,9 (1,6-2,2)
Hemorragia mayor	172 (1,5)	1,7 (1,5-2,0)
Hemorragia mortal*	17 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
Hemorragia en órgano crítico	62 (0,6)	0,6 (0,5-0,8)
Hemorragia intracraneal	42 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Intraparenquimatosa	12 (0,1)	—
Subaracnoidea	6 (0,1)	—
Intraventricular	9 (0,1)	—
Hematoma subdural	8 (0,1)	—
Hematoma epidural	1 (< 0,05)	—
Transformación hemorrágica de ictus isquémico	6 (0,1)	—
No disponible	4 (< 0,05)	—
Sangrado de mucosas	80 (0,7)	0,8 (0,6-1,0)
Hemorragia gastrointestinal	71 (0,6)	0,7 (0,6-0,9)
Disminución de hemoglobina \geq 2 g/dl	58 (0,5)	0,6 (0,4-0,8)
Transfusión de \geq 2 U de concentrados de hemátis o de sangre total	73 (0,7)	0,7 (0,6-0,9)
Episodios de hemorragia no mayor	1.195 (10,7)	12,8 (12,1-13,5)
Episodios tromboembólicos sintomáticos (ictus, ES no-SNC, AIT o IM)	179 (1,6)	1,8 (1,6-2,1)
Ictus/ES no-SNC	98 (0,9)	1,0 (0,8-1,2)
Ictus†	87 (0,8)	0,9 (0,7-1,1)
Hemorrágico primario	20 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
Isquémico primario	64 (0,6)	0,6 (0,5-0,8)
Transformación hemorrágica	6 (0,1)	—
Sin transformación hemorrágica	58 (0,5)	—
Incierto	6 (0,1)	—
ES no-SNC	11 (0,1)	0,1 (0,1-0,2)
AIT	41 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
IM	42 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Cualquier EA durante el tratamiento	3.796 (34,1)	47,2 (45,7-48,8)
Cualquier EA grave durante el tratamiento	1.627 (14,6)	17,7 (16,8-18,5)

Los valores se indican en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario. *Hemorragia mortal con la aplicación de definiciones restringidas (el paciente ha presentado un episodio de hemorragia mayor durante el tratamiento y ha fallecido en un plazo de 30 días tras el episodio de hemorragia mayor y la causa principal de la muerte adjudicada ha sido una hemorragia intracraneal o extracraneal. †Los ictus hemorrágicos y las transformaciones hemorrágicas de un ictus isquémico fueron adjudicados como ictus y hemorragia mayor. Podría haber razones múltiples para las hemorragias mayores.
EA = episodio adverso; otras abreviaturas como en la tabla 1.

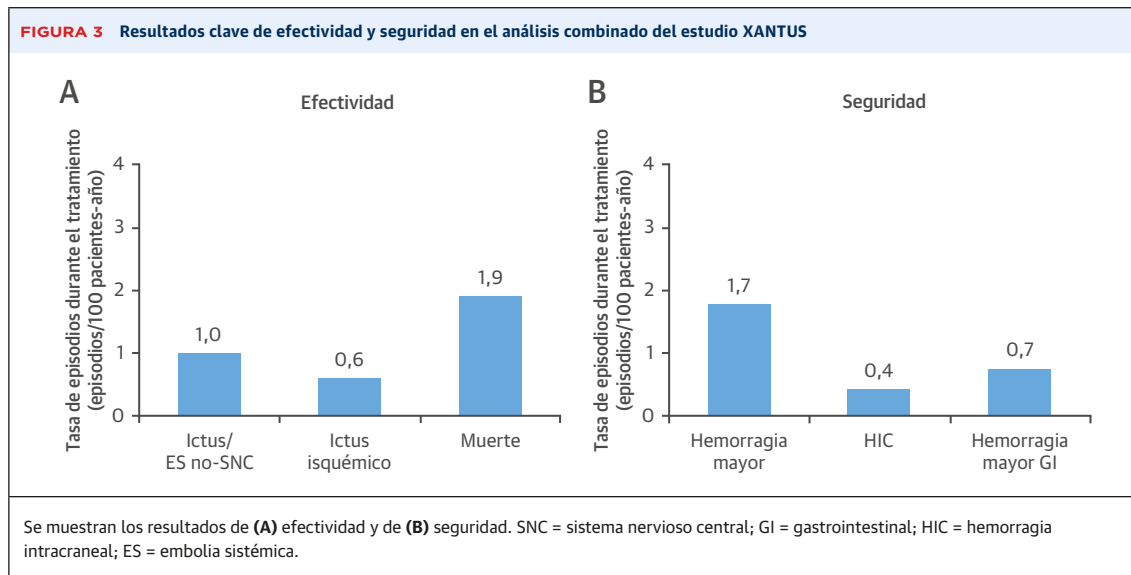
Se registraron los valores de ClCr en 7.072 pacientes (63,6%) durante el estudio; de ellos, el 18,0% tenían un ClCr < 50 ml/min y el 82% tenían un ClCr \geq 50 ml/min. Se dispuso de determinaciones del ClCr en más pacientes en Europa Occidental/Canadá/Israel y en Europa Oriental que en las demás regiones mundiales (66,4-71,7% frente a 51,8-55,1%) (tabla 1 online). Las tasas de incidencia de hemorragia mayor, muerte por cualquier causa e ictus/ES no-SNC tendían a aumentar con la reducción de la función renal; las tasas más bajas tendían a darse en los pacientes en los que no se disponía de datos de ClCr (figura 5A). Las tasas (episodios /100 pacientes-año) en los pacientes con un ClCr \geq 15 a < 30 ml/min, en compa-

ración con las de los pacientes con un ClCr > 80 ml/min fueron las siguientes: hemorragia mayor 6,1 frente a 1,6; muerte por cualquier causa 6,7 frente a 1,3, e ictus/ES no-SNC 1,5 frente a 0,8.

Según lo indicado en la ficha técnica de rivaroxabán, la dosis viene dada únicamente por la función renal; en todos los países incluidos en el programa XANTUS, con la excepción de Taiwán, la dosis de rivaroxabán recomendada por la ficha técnica es de 20 mg una vez al día en pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min y de 15 mg una vez al día en pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min. El análisis de la posología de rivaroxabán en relación con la función renal mostró que, de 5.798 pacientes con un ClCr documentado \geq 50 ml/min, 4.677 (80,7%) recibieron la dosis de rivaroxabán recomendada en la ficha técnica de 20 mg una vez al día, 1.061 (18,3%) recibieron rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día y 58 (1,0%) recibieron otras dosis no recomendadas. En Taiwán, tanto rivaroxabán 15 mg una vez al día como 20 mg una vez al día son dosis autorizadas en pacientes con un ClCr > 50 ml/min. Así pues, los 117 de 1.061 pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min tratados con rivaroxabán 15 mg una vez al día de Taiwán recibieron probablemente una dosis recomendada en la ficha técnica.

De los 1.227 pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min, 467 (38,1%) recibieron una dosis de rivaroxabán no recomendada de 20 mg una vez al día, 705 (57,5%) recibieron la dosis recomendada de rivaroxabán de 15 mg una vez al día y 55 (4,5%) recibieron dosis < 15 mg una vez al día. En Taiwán, tanto la dosis de rivaroxabán de 10 mg una vez al día como la de 15 mg una vez al día están autorizadas para el uso en pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min, y 61 de los 190 pacientes que recibieron rivaroxabán a dosis < 15 mg una vez al día fueron de este país; en consecuencia, algunos de los pacientes con un ClCr de 15 a 49 ml/min que recibieron rivaroxabán a dosis < 15 mg una vez al día fueron probablemente de Taiwán y recibieron un tratamiento acorde con lo establecido en su ficha técnica. En total, 47 pacientes con un ClCr < 15 ml/min recibieron una dosis no recomendada de rivaroxabán. Las tasas de incidencia de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa tendieron a aumentar al disminuir la dosis de rivaroxabán (figura 5B). Las tasas (episodios/100 pacientes-año) en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg, 15 mg o < 15 mg una vez al día fueron las siguientes: hemorragia mayor 1,5, 2,3 y 4,6; muerte por cualquier causa 1,4, 3,2 y 5,8, e ictus/ES no-SNC 0,8, 1,3 y 4,6, respectivamente.

VARIABLES SECUNDARIAS. En conjunto, la persistencia en el tratamiento a 1 año (definida como los pacientes que continuaban con el tratamiento después de su visita de 1 año; los pacientes que fallecieron antes de 1 año



fueron clasificados como pacientes sin persistencia en el tratamiento) fue del 77,4%; las tasas de persistencia mostraron diferencias entre las regiones, entre el 66,4% de Asia-Pacífico y el 76,2-78,8% de Oriente Medio/África, Latinoamérica y de Europa Occidental/Canadá/Israel, y el 84,4% de Europa Oriental. En la visita final, la mayoría de los pacientes (72,9%) indicaron que estaban “satisfechos” o “muy satisfechos” con su tratamiento. Un 16% adicional de pacientes optaron por la respuesta “neutra”, un 4,9% indicaron estar “insatisfechos” y un 1,3% “muy insatisfechos”. No se dispuso de datos sobre la satisfacción con el tratamiento en el 4,9% de los pacientes.

En total, se registraron 914 interrupciones transitorias del tratamiento en 711 pacientes (6,9%); la mediana de duración de las interrupciones del tratamiento fue de 5 días (rango intercuartílico: 2-13 días); en esas interrupciones se utilizó un tratamiento puente de heparina en 137 (15%) ocasiones. Las razones más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron la hemorragia en 236 pacientes (25,8%), una operación quirúrgica en 250 pacientes (27,4%) y EA no hemorrágicos en 161 pacientes (17,6%). En los pacientes en los que hubo interrupción del tratamiento, se registraron episodios de hemorragia mayor y episodios tromboembólicos sintomáticos en 37 pacientes (4,8%) y 15 pacientes (1,9%), respectivamente, durante la interrupción o en un plazo de 2 días después de ella. Sin embargo, si el episodio se producía en la misma fecha que la interrupción del tratamiento, no puede descartarse la posibilidad de que el episodio se produjera antes de la interrupción.

La dosis de rivaroxabán se modificó como mínimo en una ocasión en 639 pacientes (5,7%); en la mayoría de esos pacientes la dosis se modificó una sola vez (n = 567) y los EA fueron la razón más frecuente de estos cambios.

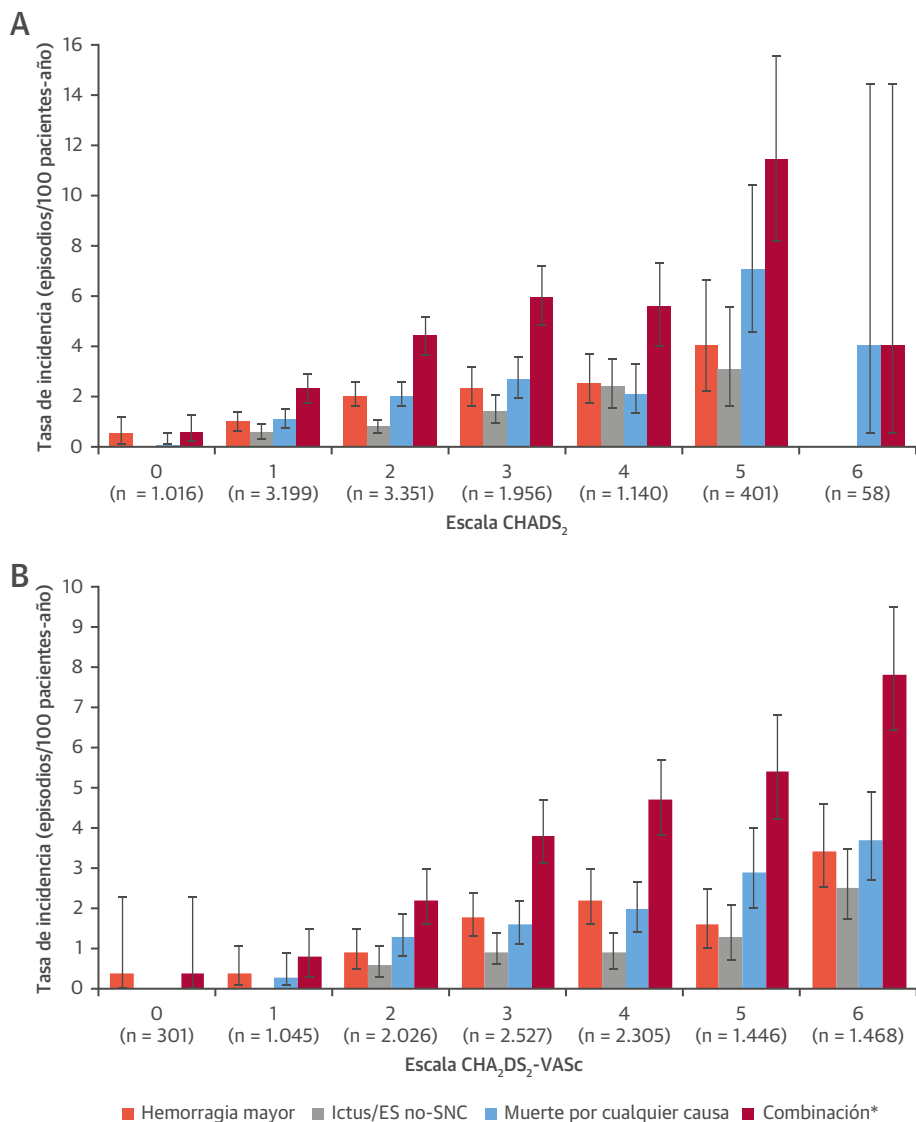
Los cambios de dosis fueron más frecuentes en los pacientes con un ClCr < 50 ml/min (10,6%) que en los que tenían un ClCr ≥ 50 ml/min o un ClCr desconocido (5,1%). La mayor parte de los episodios de hemorragia mayor se trataron médicamente, y rara vez se utilizaron fármacos inespecíficos para la reversión de los efectos del tratamiento; de los 172 pacientes que presentaron un episodio de hemorragia mayor, se documentó el uso de ácido tranexámico en 5 pacientes, factores de la coagulación en 3 pacientes y el producto hemostático etamsilato en 2 pacientes.

DISCUSIÓN

El conjunto del programa XANTUS, en el que se analizaron los datos de 11.121 pacientes de todo el mundo, es el estudio prospectivo, observacional, no intervencionista, más amplio realizado hasta la fecha con un ACOD concreto en la prevención del ictus en pacientes con FA. Los resultados de este análisis conjunto pusieron de manifiesto que los pacientes con FA de todo el mundo presentaron unas tasas bajas de ictus y de hemorragia mayor en el primer año tras el inicio de la administración de rivaroxabán y que los episodios hemorrágicos mortales o en órganos críticos, incluida la HIC, fueron muy poco frecuentes y se dieron en ≤ 0,6% de los pacientes.

En el análisis conjunto a nivel mundial del XANTUS, las tasas de incidencia de las principales variables del estudio fueron analizadas de forma centralizada, y fueron numéricamente inferiores a las descritas en los pacientes tratados con rivaroxabán en otros estudios de la práctica clínica real. En 1.204 pacientes con FA tratados con rivaroxabán en el *Dresden NOAC Registry* de carácter

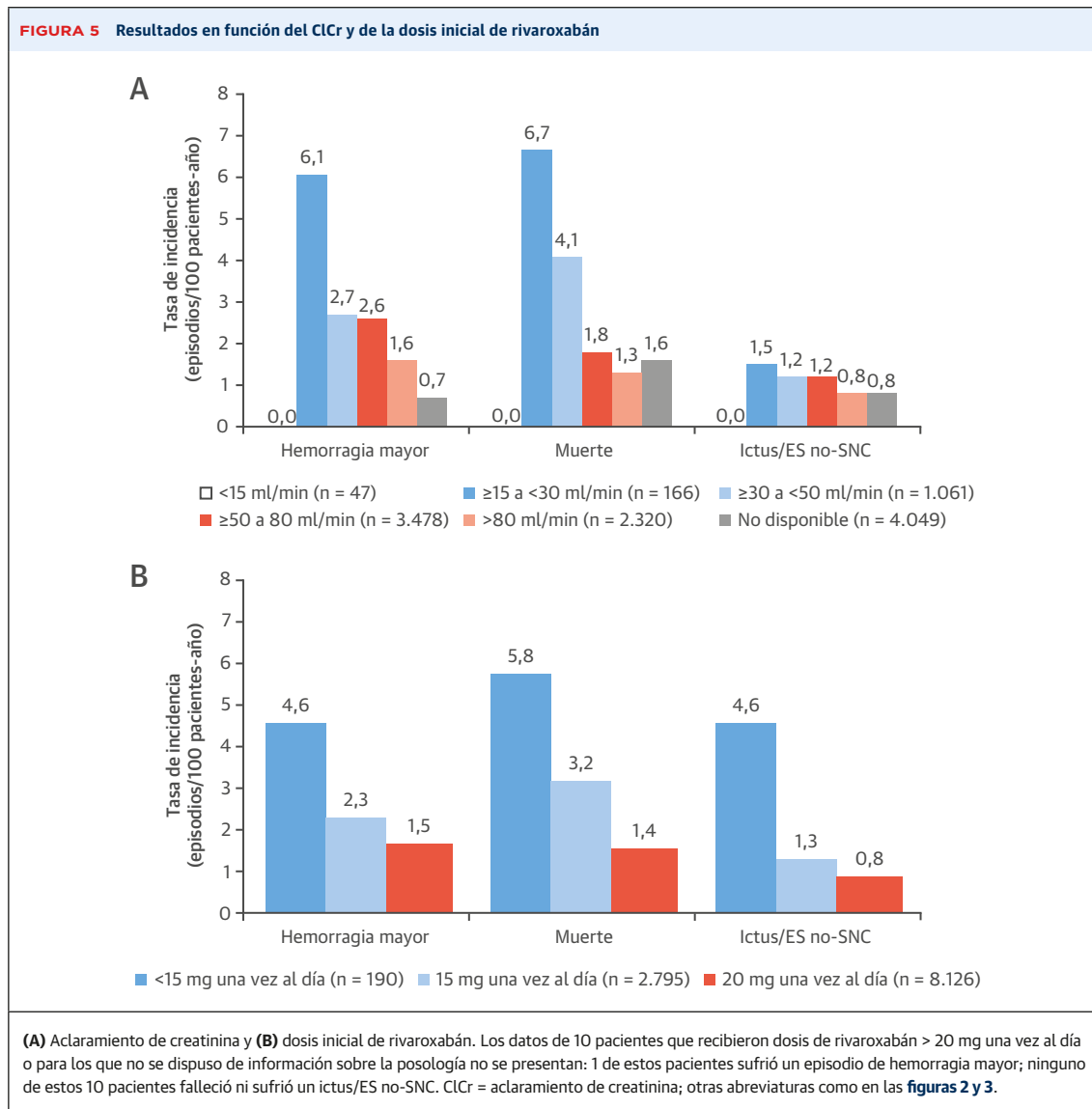
FIGURA 4 Resultados según las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc



(A) CHADS₂ **(B)** CHA₂DS₂-VASc. Hubo 3 pacientes en los que no se dispuso de la esca la CHA₂DS₂-VASc que no presentaron ningún episodio de hemorragia mayor, muerte por cualquier causa o ictus/ES no-SNC. *Combinación de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa. CHADS₂ = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previo; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo (mujer); otras abreviaturas como en la figura 3.

prospectivo, las tasas de hemorragia mayor fueron de 3,0 episodios/100 pacientes-año en comparación con 1,7 episodios/100 pacientes-año en el programa XANTUS, mientras que las tasas de episodios tromboembólicos fueron, a grandes rasgos, similares (1,7 episodios/100 pacientes-año para el ictus/AIT/ES no-SNC en el programa XANTUS frente a 1,0 y 0,4 episodios/100 pacientes-año para el ictus/ES no-SNC y AIT en el Dresden NOAC Registry, respectivamente) (18). En estudios de bases de

datos retrospectivos se han observado diferencias similares en las tasas de hemorragia mayor; así, se ha descrito una tasa de 2,84 episodios/100 pacientes-año en un total de 44.793 pacientes de EE. UU. (Departamento de Defensa) (frente a 1,7 episodios/100 pacientes-año en el programa XANTUS) (19). En cambio, las tasas de HIC observadas en un análisis de una amplia base de datos retrospectiva de EE. UU. fueron similares a las del análisis conjunto del XANTUS, con una cifra de 0,49%/año en los



11.411 pacientes de EE. UU. frente a 0,4 episodios/100 pacientes-año en el análisis conjunto del XANTUS (20,21). Las tasas de hemorragia mayor numéricamente inferiores descritas en el programa XANTUS en comparación con las de otros estudios reflejan probablemente diferencias en el diseño de los estudios. Un punto fuerte importante del análisis conjunto del programa XANTUS es la adjudicación de los episodios de las variables del estudio por parte de un comité central; esto contrasta con lo que sucede en los análisis de grandes bases de datos de solicitudes de reembolso, que se han basado en la información retrospectiva codificada en las bases de datos para definir los eventos, sin que hubiera una adjudicación. Otros factores que pueden explicar las tasas de hemorragia inferiores en el programa XANTUS son un posible sesgo de autoselección por parte de los pacientes en cuanto al ries-

go de ictus y de hemorragia; el sesgo del investigador durante la selección de los pacientes; las definiciones de la hemorragia mayor (hemorragia mayor según la ISTH frente a hemorragia mayor identificada a partir de los códigos asignados en las bases de datos de pacientes); las diferencias en las características de los pacientes y sus perfiles de riesgo en la visita inicial (por ejemplo, diferencias en el uso previo de antitrombóticos), así como las diferencias en las dosis de rivaroxabán recibidas ([tabla 4 online](#)). Las tasas de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC y muerte por cualquier causa fueron en general similares en los pacientes con y sin tratamiento antitrombótico previo ([figura 2 online](#), [tabla 3 online](#)). Esto sugirió que las diferencias observadas entre las regiones en las tasas de episodios era improbable que se debieran a diferencias en el tratamiento antitrombótico previo.

La dosis recomendada en la ficha técnica es similar en todos los países (rivaroxabán 20 mg una vez al día en pacientes con un $\text{ClCr} \geq 50$ ml/min; rivaroxabán 15 mg una vez al día en pacientes con un $\text{ClCr} < 50$ ml/min) excepto en Taiwán, donde a los pacientes con un $\text{ClCr} > 50$ ml/min se les puede prescribir rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día o de 20 mg una vez al día, y también puede prescribirse el fármaco a dosis de 10 mg una vez al día o de 15 mg una vez al día a los pacientes con un ClCr de 15 a 50 ml/min. La mayoría de los pacientes recibieron dosis de rivaroxabán acordes con lo indicado en la ficha técnica; más de tres cuartas partes de los pacientes en los que se dispuso de determinaciones del ClCr recibieron la dosis de rivaroxabán recomendada según su función renal. La observación de que las tasas globales de las variables principales aumentaban al reducirse la dosis de rivaroxabán recibida sugiere que los pacientes que según la recomendación de la ficha técnica reciben una dosis reducida de rivaroxabán, pueden tener un peor estado de salud y ser más propensos a los EA que los pacientes que según la ficha técnica deben recibir la dosis estándar de rivaroxabán. En consecuencia, las tasas de hemorragia mayor, muerte por cualquier causa e ictus/ES no-SNC estratificadas según el ClCr aumentaban al reducirse el ClCr . El hecho de que poco más de una quinta parte de los pacientes recibieran dosis de rivaroxabán que no correspondieran a las recomendadas para su función renal y que no se dispusiera de datos de ClCr en más de una tercera parte de los pacientes indica una necesidad de formación continuada de los médicos, con el objetivo de garantizar que rivaroxabán se prescribe según lo establecido en la ficha técnica. No obstante, el hecho de que las tasas de episodios de las principales variables fueran bajas en los pacientes en los que no se disponía de datos de ClCr , sugiere que los médicos tienden a identificar a los pacientes de riesgo más bajo sin determinar el ClCr . Otro factor que podría haber influido en los resultados es el hecho de que la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el tratamiento de la FA en vigor cuando se realizó el estudio XANTUS, recomendara una reducción de la dosis en los pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 (22). Aunque esto no se recomienda en la ficha técnica y se ha modificado en la versión actual de la guía de la ESC (22), podría explicar la prescripción de rivaroxabán a dosis de 15 mg una vez al día en algunos pacientes sin deterioro de la función renal. Esto podría deberse a intervenciones programadas (por ejemplo, cardioversión o ablación), a otros factores de riesgo para el ictus que no se valoran en la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ o a otras razones. La proporción de pacientes del programa XANTUS que fueron tratados con rivaroxabán y tenían una puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de 0 o 1 fue comparable a la de otras investigaciones, como los estudios ORBIT AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of*

Atrial Fibrillation), PREFER in AF (*PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation*), EORP (*EURObservational Research Programme*) o GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation*) (23-25).

Se observaron algunas diferencias sutiles en las características de los pacientes en la visita inicial y en las tasas de episodios entre distintas regiones del programa XANTUS. La mortalidad más elevada en los pacientes de Oriente Medio/África y de Latinoamérica, la menor incidencia de hemorragia mayor en Europa Oriental y Latinoamérica y la mayor incidencia de ictus/ES no-SNC en los pacientes de Asia-Pacífico (en cada caso en comparación con las demás regiones) fueron en general coherentes con los resultados del estudio de cohortes y el registro de fibrilación auricular del estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation therapy*). Esto sugiere que la existencia de diferencias regionales en las características de los pacientes en la visita inicial podría explicar las diferencias de resultados (26). En favor de esta posibilidad, esta última observación de una incidencia superior de ictus/ES no-SNC en los pacientes de origen asiático corrobora otros datos que identifican a esta población de pacientes como de riesgo especialmente alto de ictus (27,28). Los pacientes de Asia-Pacífico presentaron también unas tasas de hemorragia mayor inferiores a las de los pacientes de Europa Occidental, a pesar de tener una media similar de la escala HAS-BLED (hipertensión, insuficiencia renal o hepática, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada, drogas o alcohol); las razones de estas diferencias no se conocen por completo. Una causa importante es simplemente el mayor porcentaje de pacientes de Asia-Pacífico que reciben la dosis de 15 mg, pero los resultados concuerdan también con las tasas globales inferiores de hemorragia mayor que se observan en los pacientes tratados con rivaroxabán de Asia-Pacífico (29) y China (30) incluidos en el estudio ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), en comparación con la población del estudio ROCKET AF que excluye estas regiones. En cambio, las tasas inferiores de hemorragia mayor y de HIC observadas en el estudio XANTUS-EL son coherentes con una media inferior de la escala HAS-BLED en estos pacientes en comparación con las respectivas puntuaciones observadas en los estudios XANTUS y XANAP. Se observaron también diferencias regionales en la persistencia en el tratamiento, que mostraban una correlación general con las diferencias en las tasas de episodios de ictus/ES no-SNC; la persistencia más baja (66,4%) fue la observada en los pacientes de Asia-Pacífico, que fue donde se observó la tasa más alta de ictus/ES no-SNC (1,8 episodios/100 pacientes-año), mientras que la persistencia máxima (84,4%) y la tasa más baja de ictus/ES no-SNC (0,5 episodios/100

pacientes-año) fueron las observadas en los pacientes de Europa Oriental. Hasta un 33,6% de los pacientes abandonaron el tratamiento, lo cual pone de relieve la necesidad de elaborar modelos de asistencia que garanticen la aplicación uniforme de un tratamiento basado en la evidencia en diferentes regiones del mundo.

Los puntos fuertes de este análisis son su gran tamaño muestral: con un total de 11.121 pacientes analizados, este es el conjunto prospectivo y previamente planificado más amplio de estudios realizados con un ACOD para la prevención del ictus en pacientes con FA que se ha estudiado hasta la fecha, y ha identificado diferencias regionales tan solo de carácter menor en los resultados obtenidos en pacientes con FA tratados con rivaroxabán. Además, el carácter prospectivo de los estudios, con variables sometidas a adjudicación, permite obtener unos datos más completos que pueden ser de mayor calidad que los de los estudios retrospectivos. La adjudicación independiente de las variables a estudio por parte del mismo comité para la totalidad del programa XANTUS puede haber reducido el sesgo de notificación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Las limitaciones clave de los estudios incluidos en el programa XANTUS fueron el diseño abierto y de un solo grupo de tratamiento. Al igual que ocurre en cualquier estudio abierto, el diseño del estudio puede introducir un sesgo asociado al conocimiento del tratamiento. Este análisis fue de carácter mundial, pero no se incluyeron pacientes de Estados Unidos ni de regiones de China, aparte de Hong Kong. Además, no se permitió una interferencia en el tratamiento del paciente, ya que el programa tuvo un carácter de estudio no intervencionista; esto hizo que hubiera un número relativamente bajo de pacientes en los que se dispusiera de la función renal, lo cual limita cualquier implicación de estos datos. Además, dado que los pacientes aceptaron participar en el estudio, esto puede haber comportado un cierto grado de autoselección en cuanto al riesgo de ictus y hemorragia. Podría haberse producido, por ejemplo, un sesgo de selección en relación con la función cognitiva intacta, y ello podría haber tenido una repercusión en las tasas bajas de ictus y hemorragia.

CONCLUSIONES

El programa conjunto XANTUS es el estudio prospectivo observacional más amplio realizado con un ACOD específico para la prevención del ictus en los pacientes con FA. Este análisis conjunto, de unas características únicas, con adjudicación centralizada de eventos, combinó los datos de 3 estudios prospectivos, multicéntricos y no intervencionistas e incluyó más de 11.000 pacientes de Europa Occidental, Israel, Canadá, Asia-Pacífico, Europa Oriental, Oriente Medio, África y Latinoamérica. Los resultados fueron uniformes entre distintas regiones y poblaciones de pacientes de todo el mundo, según lo indicado por cada uno de los estudios de rivaroxabán, y amplían el conjunto de evidencias existentes respecto a la seguridad de los pacientes con FA tratados con rivaroxabán para la prevención del ictus. En conjunto, rivaroxabán mostró un perfil de seguridad favorable, de tal manera que más del 96% de la población tratada con rivaroxabán no presentó ningún episodio de hemorragia mayor, ictus/ES no-SNC ni mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento, a lo largo de un periodo de seguimiento de aproximadamente 1 año. Se observaron tasas bajas de hemorragia mayor (incluida la hemorragia gastrointestinal mayor) y de ictus/ES no-SNC en estos pacientes tratados con rivaroxabán en la práctica clínica habitual.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a todos los pacientes, cuidadores y familiares que participaron en el estudio, así como a los investigadores del XANTUS a nivel mundial y sus equipos. Los autores dan las gracias también a Jo Luscombe por la ayuda editorial en la elaboración del manuscrito, que fue financiada por Bayer AG y Janssen Scientific Affairs, LLC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, IBR 136, Birmingham B15 2TT, Reino Unido. Correo electrónico: P.Kirchhof@bham.ac.uk. Twitter: @ICVS_UoB.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS

PACIENTES: En un análisis conjunto de varios registros basados en la práctica clínica de pacientes con FA, hubo unas tasas generalmente bajas de ictus, hemorragia y abandono del tratamiento, y los resultados fueron, en general, uniformes en diferentes regiones del mundo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para comprender las razones por las que rivaroxabán y otros fármacos anticoagulantes se prescriben ocasionalmente a dosis y en situaciones clínicas que no son las recomendadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:2132-0.
3. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442-8.
4. Nieuwlaat R, Connolly SJ. Stroke prevention in atrial fibrillation: better use of anticoagulation and new agents will lead to improved outcomes. *Heart* 2009;95:95-7.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981-92.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-51.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
12. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-14.
13. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007;29:1284-92.
14. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37: 1145-53.
15. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425-34.
16. Bayer Pharma AG. Xarelto® (Rivaroxaban) TAIWAN: Summary of Product Characteristics. 2016. Available at: <https://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=02025129&Seq=011&Type=9>. Accessed March 23, 2017.
17. Bayer AG. Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2018. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed May 21, 2018.
18. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115:939-49.
19. Peacock WF, Tamayo S, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Yuan Z. CHA2DS2-VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban. *Ann Emerg Med* 2016;69:541-50.
20. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin* 2016;32:2047-53.
21. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REAL-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation: the RELIEF study. *Int J Cardiol* 2016;203:882-4.
22. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
23. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBITAF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017; 194:132-40.
24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events- European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eurpace* 2014;16:6-14.
25. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365-76.
26. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet* 2016;388: 1161-9.
27. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 2013; 81:264-72.
28. Jose PO, Frank AT, Kappahn KI, et al. Cardiovascular disease mortality in Asian Americans. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2486-94.
29. Wong KS, Hu DY, Oommen A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014;45:1739-47.
30. Sun Y, Hu D, Stevens S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis from the ROCKET AF trial. *Thromb Res* 2017;156:184-90.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, práctica clínica real, rivaroxabán, seguridad, prevención del ictus, XANTUS

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras complementarias en la versión online de este artículo.