

COMENTARIO EDITORIAL

Seguridad y eficacia del rivaroxabán en fibrilación auricular: datos del mundo real

Leonardo A. Seoane^a

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, y se asocia a mayor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV), embolias sistémicas, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular (1). Se conoce además que la anticoagulación reduce significativamente la incidencia de ACV en estos pacientes (2). Antiguamente los únicos fármacos disponibles para la anticoagulación crónica eran los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, con el advenimiento de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs), el paradigma ha ido cambiando. Actualmente los anticoagulantes directos han sido evaluados en miles de pacientes en múltiples estudios randomizados, demostrando reducir los eventos hemorrágicos, con similar o mejor perfil de eficacia (3). Si bien estos estudios aleatorizados son fundamentales para la práctica clínica diaria, se necesita también evidencia observacional robusta para complementar la información respecto a la seguridad y eficacia de las drogas en el mundo real, en el ámbito de pacientes menos seleccionados, y sin criterios de inclusión y exclusión tan estrictos.

Existen actualmente distintos registros que incluyen pacientes con fibrilación auricular y utilización de DOACs como anticoagulación para prevención de ACV. Entre ellos se destaca el registro "Dresden NOAC", que incluyó 1204 pacientes, de manera prospectiva entre 2011 y 2013 (4). Otros estudios de interés que evaluaron los DOACs en el mundo real fueron el Registro "Danish" que incluyó 6715 pacientes con rivaroxabán, y el estudio alemán "PMSS" que duplicó prácticamente la población analizada (5,6). Si bien ambos contaron con mayor número de pacientes, dichos registros fueron retrospectivos, con los sesgos que ello acarrea. Por último, el RE-LY fue un registro prospectivo que se realizó en 46 países, y evaluó 15400 pacientes con FA que acudieron al departamento de emergencias (7). El objetivo de ellos, fue describir la seguridad y eficacia de los DOACs en la práctica diaria.

El trabajo de Kirchhof y colaboradores, publicado en el presente número del "Journal of the American College of Cardiology", es de gran relevancia ya que analizó la in-

formación de 3 estudios prospectivos, que incluyeron pacientes con FA tratados con rivaroxabán, dando lugar al programa Xantus (8). Es actualmente el estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, internacional más grande realizado en relación a la utilización de un DOAC para la prevención de ACV. Se analizó la información de 3 cohortes (XANTUS, XANAP y XANTUS-EL), e incluyó entre junio de 2012 y diciembre de 2014 a más de 11.000 pacientes, de 554 centros, de 47 países de distintas regiones del mundo (Europa occidental, Canadá, Israel, Europa oriental, Asia, Medio Oriente, África y Latinoamérica). El número de pacientes incluidos y la variedad regional, habla de una muestra heterogénea, probablemente representativa de la población mundial, con factores de riesgo y comorbilidades similares a otros registros multicéntricos (insuficiencia cardíaca 21.2%, hipertensión arterial 76,2%, diabetes mellitus 22.3% y antecedente de ACV o embolia previa de 21.3%) (7). Por el contrario, si se compara con la población del estudio randomizado Rocket AF, en el cual el 62% presentaba insuficiencia cardíaca, 90% hipertensión, 40% diabetes y 55% antecedente de ACV previo; es una población más sana (9). En relación a la edad, la media fue de 70,5 años, siendo comparativamente menor a la de los demás registros (75 años en el "Dresden NOAC", 74,4 en "Danish" y 73.4 en "German PMSS") (4-6). Respecto a los Scores de riesgo, la media de CHA₂DS₂ VASc fue de 3.5, similar a la de los demás registros internacionales; y el CHADS₂ de 2, siendo significativamente menor a la del Rocket AF (3.5) (9). En relación a los scores de sangrado, la media de HAS-BLED fue de 2, siendo ligeramente inferior a los registros "Danish" y "German PMSS" (2.2 y 2.6, respectivamente) (5,6).

Los eventos primarios analizados fueron los eventos adversos con requerimiento de tratamiento urgente (incluido sangrado mayor), mortalidad de todas las causas y otros eventos adversos. Los secundarios incluyeron tromboembolismos sintomáticos, tasa de adherencia, y sangrado no mayor, entre otros. A diferencia de otros registros retrospectivos, como el "Danish" y el "German

^aServicio Cardiología Clínica, Sección Cardiología Crítica, Recuperación Cardiovascular. Instituto Cardiovascular Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PMSS”, la adjudicación de eventos fue por medio de un comité central. Esto es una gran fortaleza, ya que de esta manera existe un solo criterio para definir a los mismos, evitando la codificación de historias de manera retrospectiva, y evitando la participación de múltiples actores con multiplicidad de criterios (menor cantidad de sesgos de reporte).

La incidencia de eventos a nivel global fue baja: más del 96% de los pacientes estuvo libre de eventos en el seguimiento al año. La incidencia de sangrado mayor con requerimiento de tratamiento de emergencia fue del 1,7/100 pacientes-año, de sangrado fatal de 0,2/100 pacientes-año, sangrado cerebral 0,4 /100 pacientes-año, y gastrointestinal 0,7/100 pacientes-año, siendo este último el sangrado más frecuente. En el Rocket AF la incidencia fue significativamente mayor, observándose un sangrado mayor de 3,6/100 pacientes-año, y digestivo de 2/100 pacientes-año. Por el contrario, la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos (0,4 vs 0,05/100 pacientes-año) (9). En comparación con el registro “Dresden”, la tasa de sangrado fue también menor (1,7 vs 3 eventos /100 pacientes-año) (4). Respecto a la mortalidad del programa XANTUS, la misma fue de 1,9/100 pacientes-año, similar a la observada en el estudio aleatorizado Rocket AF (9). El motivo de la baja incidencia de eventos hemorrágicos, respecto a otros registros, no es claro. La misma no se explica por HAS BLEED, porque como se aclaró previamente, los scores son similares en los distintos estudios. La adjudicación de eventos por un comité central, tal vez pueda determinar que el número de eventos sea menor, ya que el criterio de adjudicación es más estricto que el de codificación de historias clínicas. Por último, la edad puede ser otro factor determinante, ya que en este estudio la media fue menor en comparación con los demás registros.

En relación a los eventos secundarios, se observó también una baja incidencia de eventos tromboembólicos con requerimiento de tratamiento de emergencia (1/100 pacientes-año), de ACV (0,9 eventos/100 pacientes-año) y ACV isquémico (0,6/100 pacientes-año). En comparación con otros registros, la tasa de eventos de eficacia fue similar a la observada en el estudio “Dresden” (4). Sin embargo, al comparar con el Rocket AF, las tasas en éste último fueron mayores (ACV 1,7/100 pacientes-año, y ACV isquémico 1,7/100 pacientes-año). Probablemente esta diferencia pueda ser explicada debido al gran número de comorbilidades que presentaba la población del Rocket AF, con mayores antecedentes de ACV previos y mayor score de CHA₂DS₂ VASc (9).

Como predictores de evento, lógicamente Kirchhof describió al Score CHA₂DS₂ VASc, y al clearance de creatinina (ClCr): el primero se asoció directamente, mientras que el ClCr inversamente proporcional a la tasa de eventos. En relación a la dosis de rivaroxabán, a mayor dosis

del fármaco, se observó menor tasa de eventos tromboembólicos, sangrado y mortalidad (8). Un motivo por el cual bajas dosis de DOACs se asociaron a mayor tasa de eventos hemorrágicos, puede ser la fragilidad del paciente, ya que aquellos que recibieron menores dosis de rivaroxabán que la inicialmente recomendada, probablemente presentaron mayores comorbilidades, y mayor riesgo de sangrado per se.

Otro punto a destacar en el trabajo de Kirchhof fueron las diferencias en la incidencia de eventos entre las distintas regiones. Algunas probablemente puedan ser explicadas por las características basales de la población, o la dosis y/o adherencia al rivaroxabán. En Latinoamérica se observó menor tasa de sangrado y tromboembolia, pero con mayor mortalidad (8). La baja tasa de sangrado se puede explicar por los scores de riesgo, ya que esta región presentó la menor media de HAS BLEED de todo el estudio (1,6). Respecto al aumento de la mortalidad de todas las causas, probablemente se deba a que fue una de las poblaciones más añosas, y tal vez hayan correspondido en gran medida a causas no cardiovasculares. Medio Oriente y África, al igual que Latinoamérica, presentaron alta tasa de mortalidad, probablemente en parte debido a causas no cardiovasculares, al tratarse de regiones con heterogeneidad socioeconómica.

Por el contrario, Europa Oriental presentó una de las tasas más bajas de mortalidad. Una de las explicaciones puede ser la edad, dado que fue la población más joven del estudio. Otra teoría puede estar relacionada con el rivaroxabán, ya que fueron los pacientes con mayor adherencia al tratamiento, los que utilizaron con mayor frecuencia 20 mg /día, y en menor proporción la dosis de 15 mg /día. La región de Asia, por su parte, presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos. Una de las teorías puede ser la baja adherencia al rivaroxabán (coincidió con la tasa de mayor abandono de medicación), o la menor dosis utilizada en Taiwán (algunos pacientes con ClCr menor a 50 ml/min recibieron 10 mg, mientras que aquellos con ClCr mayor a 50 ml/min podían recibir 15 mg/día). A la vez, fue la población que utilizó en menor proporción la dosis de 20 mg/día, la más añosa, con mayores antecedentes de tromboembolismo previo, y con los valores de CHA₂DS₂ VASc más elevados (media de 3,7). Por último, Europa occidental presentó la mayor tasa de sangrado, tal vez asociado a la edad, ya que fue una de las poblaciones más añosas del programa XANTUS (8).

El artículo original de Kirchhof fue inicialmente editorializado por Jeff Healey, quien señaló que la información brindada por este estudio ratifica la eficacia y seguridad de los DOACs en el mundo real, y representa los resultados que un médico puede esperar al utilizar estos medicamentos correctamente según normas de habilitación local y guías prácticas. Consideró además que la estadística favorable del rivaroxabán es un reflejo de la intro-

ducción exitosa de los DOACs en la práctica clínica. Respecto al menor número de eventos en comparación con los trabajos randomizados, sugirió que en parte pueden deberse al enrolamiento de pacientes de menor riesgo. En relación a las diferencias en la incidencia de eventos interregionales, Healey consideró que ayudará a los médicos de los distintos países a entender y mejorar el uso de DOACs en sus propias regiones (10).

En conclusión, el estudio de Kirchhof y colaboradores al ser el trabajo observacional prospectivo más grande de un DOAC para prevenir ACV en pacientes con FA, aporta información fundamental respecto a la seguridad y eficacia del rivaroxabán en el mundo real. El carácter multicéntrico, prospectivo y con adjudicación de eventos

mediante comité central son algunas de las fortalezas del estudio, que lo hacen aún más atractivo. A su vez, al ratificar la baja incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos a nivel global a un año, permitirá expandir el uso gradual del rivaroxabán a distintas áreas, logrando alcanzar mayores tasas de adherencia y mejores resultados clínicos, los cuales son imprescindibles para la guía de la práctica médica diaria.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Dr. Leonardo A. Seoane, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, CP: 1428, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: laseoane@icba.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazz T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213-20.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004517.
6. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:618-28.
7. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15.400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014; 129: 1568 - 76.
8. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141-53.
9. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365: 863-91.
10. Healey JS. Stroke prevention in atrial fibrillation. What is real world, and what do real-world data reveal?. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 154 -55.