

Dilemas en la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en la fibrilación auricular no valvular

Análisis de la protección global del paciente con fibrilación auricular con rivaroxabán

Analysis of the global protection of patients with atrial fibrillation with rivaroxaban

Carlos Escobar^{a,*} y Vivencio Barrios^b^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia global del 3%, aunque va a ir en aumento en los próximos años, como consecuencia principalmente del envejecimiento de la población¹⁻⁴. Globalmente, la FA aumenta hasta en 5 veces el riesgo de ictus⁴. Los ictus asociados con la FA tienen una elevada mortalidad, que llega al 30-50% de los casos en el primer año tras el evento, y en los pacientes que sobreviven el grado de discapacidad y el riesgo de recurrencias son elevados⁵⁻⁷. En cuanto al riesgo hemorrágico, en primer lugar hay que señalar que el hecho de que un paciente tenga una hemorragia no solo depende del tratamiento anticoagulante, sino también de que el paciente tenga alguna condición previa (úlceras, pólipos, cáncer, etc.) que predisponga a la hemorragia⁸. Y en segundo lugar, el riesgo de hemorragia mortal con el tratamiento anticoagulante es muy bajo. Así, en los estudios primarios, la tasa de hemorragia mortal se situó en torno a 0,3-0,5/100 pacientes-año con warfarina y aproximadamente 0,1-0,2/100 pacientes-año con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)⁹⁻¹². En consecuencia, no hay duda alguna de que la anticoagulación es necesaria para la gran mayoría de los pacientes con FA para disminuir el riesgo de que se produzca un evento tromboembólico, de consecuencias nefastas para el paciente, y que el riesgo hemorrágico no debería condicionar ni el inicio ni el mantenimiento del tratamiento anticoagulante prescrito a las dosis adecuadas^{4,13}.

Aunque durante décadas los antagonistas de la vitamina K (AVK) han supuesto el tratamiento de elección para los pacientes con FA, los beneficios de los ACOD superan ampliamente la eficacia y la seguridad de los AVK. De hecho, tras el análisis de los distintos ensayos clínicos primarios, se ha observado que los ACOD disminuyen significativamente el riesgo de ictus, muerte y hemorragias mayores e intracraneales¹⁴. Los estudios en práctica clínica han confirmado estos buenos resultados de los ACOD, con bajas tasas de ictus y hemorragias¹⁵. Así, en los últimos años se han publicado numerosos estudios realizados en España que confirman los buenos resultados en práctica clínica con estos fármacos en diferentes situaciones clínicas¹⁶⁻²⁰. Además, recientes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que allí donde hay mayor prescripción de ACOD está disminuyendo la incidencia de ictus²¹⁻²⁴.

Desafortunadamente, a pesar de los evidentes beneficios de los ACOD frente a los AVK, y que en los países de nuestro entorno mayoritariamente los anticoagulantes más utilizados son los ACOD, en línea con lo que recomiendan las guías de práctica clínica, en España la proporción de pacientes anticoagulados con ACOD es de tan solo el 40% (frente al 60% con AVK), lo que claramente supone un potencial

perjuicio para los pacientes²⁵. Los 2 principales motivos de estas cifras tan bajas son, por una parte, las restricciones del informe de posicionamiento terapéutico y la necesidad de visado, que además genera inequidades en el sistema sanitario, y por otra, la inercia terapéutica, que hace que, a pesar de un mal control del INR, en un porcentaje importante de estos sujetos no se realice el cambio a los ACOD. Por lo tanto, a la luz de la evidencia científica actual, el visado probablemente debería desaparecer en su formato actual, y la prescripción de ACOD debería adaptarse a las recomendaciones de las guías de práctica clínica²⁶, y por otro lado, los médicos deberíamos vencer esta inercia terapéutica y tenemos la obligación de ofrecer el tratamiento con ACOD a los pacientes con FA tratados con AVK que no tienen un control adecuado de la INR²⁷.

Sin embargo, a pesar de los resultados excelentes obtenidos con los ACOD, en la práctica clínica diaria ha surgido un problema de importancia creciente, y es el uso de dosis inadecuadas de ACOD, generalmente por infradosificación, que hace que pierdan parte de su eficacia, al emplearse dosis menores que las recomendadas para el perfil clínico del paciente^{28,29}. En este sentido, en un reciente metanálisis se ha observado que no todos los ACOD son iguales, y así se ha demostrado que el rivaroxabán disminuye el riesgo de ictus de los pacientes en la práctica clínica, principalmente porque en esta el fármaco se suele prescribir de manera correcta en una gran proporción de pacientes, debido a una mayor facilidad a la hora de la dosificación, solo dependiente de la función renal³⁰.

Por otra parte, el paciente con FA suele tener múltiples comorbilidades, y aunque lo más importante para mejorar el pronóstico es la anticoagulación, es importante emplear los anticoagulantes que aporten un valor añadido, esto es, que no solo disminuyan el riesgo de ictus, sino que aporten algo más. En este sentido, diversos estudios han demostrado de nuevo que hay diferencias entre los ACOD, y así se ha observado que el rivaroxabán disminuye significativamente el riesgo de infarto de miocardio³¹⁻³³ y la mortalidad cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus^{34,35} en comparación con los AVK, y disminuye el riesgo de complicaciones renales³⁶ y tiene un buen perfil de eficacia y seguridad en el paciente anciano frágil³⁷.

En el presente suplemento, se analizan en 5 artículos los aspectos más relevantes acerca del tratamiento antitrombótico del paciente con FA no valvular, desde distintos puntos de vista: eficacia y seguridad de los anticoagulantes en vida real, posibles barreras a la prescripción y alternativas de mejora, paciente pluripatológico, con alto riesgo cardiovascular, con cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. Para ello, en cada uno de los 5 temas tuvieron lugar reuniones específicas de expertos en la materia, con el fin de realizar un análisis exhaustivo de la evidencia científica y aportar una serie de recomendaciones prácticas que pudiesen ser útiles en el día a día.

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.

Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

Por lo tanto, se trata de un suplemento que puede servir de punto de reflexión y aprendizaje a la hora de enfrentarse a los pacientes con FA, para poder ofrecerles las mejores alternativas terapéuticas posibles. Confiamos que este suplemento suscite tanto interés como lo ha hecho en nosotros.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Escobar ha recibido honorarios por ponencias para Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daiichi-Sankyo y Boehringer; y por asesorías científicas de Bayer, Daiichi-Sankyo y Boehringer.

V. Barrios ha recibido honorarios por ponencias y asesorías para Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Daiichi Sankyo.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561-565.
- Lindberg T, Wimo A, Elmstahl S, et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation and other arrhythmias in the general older population: findings from the Swedish National Study on Aging and Care. *Gerontol Geriatr Med*. 2019;5:2333721419859687.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.
- Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25-36.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;82:1033-1037.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-1119.
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-151.
- 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;383:955-962.
- Camm AJ, Amarencu 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;37:1145-1153.
- Peris Vidal J, Ferreiro Argüelles M, Hidalgo Urbano RJ, et al. Perfil de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con rivaroxaban en España: la desigualdad en el acceso a los anticoagulantes orales directos (estudio HEROIC). *Cardiocrere*. 2018;53:159-165.
- Gavín Sebastián O, Izuzquiza Fernández M, Martínez Fernández R, Palomera Bernal L. Anticoagulation with rivaroxaban in a hematology unit: clinical profile, events and discontinuation rates in real-life patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):25-30.
- Muñiz Lobato S, Tarrazo Tarrazo C, González Fernández E, Morán Alcalá M. Clinical profile, adequacy of dosage and thromboembolic and bleeding outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in a regional hospital of Asturias, Spain. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):17-24.
- Brun Guinda D, Callen García Ó, Ondiviela Pérez J, et al. Clinical profile, management and outcomes in a cohort of elderly and highly comorbid patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in routine practice. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):39-45.
- Martí E, Segado A, Pastor-Galán I, et al. Use of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):3-8.
- Ntaios G, Sagris D, Gioulekas F, et al. 20-year trends of characteristics and outcomes of stroke patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke*. 2018;13:707-716.
- Cowan JC, Wu J, Hall M, Orlowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39:2975-2983.
- Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2018;49:2122-2128.
- Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and rate of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients taken from a population of 13 million people. Presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, celebrado en París, del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019: A58.
- Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo García J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semerger*. 2019;45:413-429.
- Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:551-553.
- Escobar C, Barrios V, Prieto L. Therapeutic behavior of primary care physicians in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonists not adequately controlled. *Eur J Intern Med*. 2016;30:e17-18.
- Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res*. 2019;8:165-178.
- Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose-reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:847-855.
- Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:233-241.
- Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24:628-635.
- Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology*. 2019;3319719874255.
- Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF trial). *Am Heart J*. 2015;170:675-682.
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3).
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632.
- Hanon O, Vidal J, Chaussade E, et al. Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC). Presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), celebrado en París, del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019: A482.