

Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán

Resultados e implicaciones del estudio ROCKET

José López-Sendón ^{a,*} y José Luis Merino ^b^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^bUnidad de Electrofisiología Robotizada, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España**Palabras clave:**Anticoagulantes orales
Apixabán
Dabigatrán
Fibrilación auricular
Rivaroxabán**RESUMEN**

La embolia sistémica y el accidente cerebrovascular están entre las complicaciones más importantes de la fibrilación auricular. La estrategia principal para prevenirlos es la anticoagulación a largo plazo, y durante los últimos 50 años los únicos anticoagulantes orales disponibles han sido los derivados de la warfarina. En el estudio ROCKET, la anticoagulación con el antagonista del factor Xa rivaroxabán demostró claras ventajas clínicas en la prevención de la embolia sistémica y las hemorragias intracraniales en comparación con la anticoagulación con warfarina, sin necesidad de realizar controles periódicos de anticoagulación. Los resultados de este estudio, junto con los de los estudios con apixabán y dabigatrán, tendrán en el futuro un impacto terapéutico y desplazarán a los dicumarínicos en la prevención de embolias en pacientes con fibrilación auricular.

Findings and Implications of the ROCKET Study**ABSTRACT**

Systemic embolism and stroke are two of the most important complications of atrial fibrillation. The main strategy used for their prevention is long-term oral anticoagulation therapy and, during the last 50 years, the only oral anticoagulants available were derivatives of warfarin. In the ROCKET study, anticoagulation therapy with the factor-Xa antagonist rivaroxaban demonstrated clear clinical advantages over warfarin in the prevention of systemic embolism and intracranial hemorrhage. Moreover, there was no need for regular anticoagulation monitoring. The results of that study, combined with those of studies on apixaban and dabigatran, will lead to a change in treatment in the future, and these new compounds will displace coumarins in the prevention of embolism in patients with atrial fibrillation.

Keywords:Apixaban
Atrial fibrillation
Dabigatran
Oral anticoagulants
Rivaroxaban**INTRODUCCIÓN**

El estudio *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) (ClinicalTrials.gov number: NCT00403767) es uno de los tres estudios comparativos con warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en los que se demostró la ventaja de los nuevos anticoagulantes en la prevención de ictus y embolia sistémica¹⁻³.

En él participaron más de 1.178 hospitales en 45 países para reclutar a 14.264 pacientes con FA, siguiendo un protocolo establecido por un comité científico independiente y patrocinado por Bayer y Johnson & Johnson Pharmaceuticals. Resumidamente, se trata de un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego y con distribución aleatoria en dos grupos: warfarina ajustada a un INR objetivo entre 2 y 3 o rivaroxabán en una única dosis diaria de 20 mg (15 mg/día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min).

Los resultados del estudio ROCKET justificaron la aprobación del rivaroxabán por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa⁴ y Estados Unidos⁵, han tenido un impacto en las nuevas guías con recomendaciones terapéuticas y contribuirán a cambiar la estrategia de prevención de ictus y embolia sistémica en el contexto de la FA.

Para comprender los resultados y las implicaciones clínicas de este ensayo clínico, es conveniente detallar algunos aspectos del diseño del protocolo y del análisis estadístico.

Selección de pacientes

Se incluyó a pacientes con FA persistente o paroxística documentada en al menos dos episodios y criterios de riesgo embólico moderado o alto, determinado por el antecedente de embolia previa o una puntuación CHADS₂⁶ ≥ 2. El número de pacientes sin embolia previa y no más de dos criterios de riesgo se limitó al 10% de la población seleccionada, y el 54% de los enfermos habían sufrido ya algún episodio embólico. Por lo

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: jlsendon@terra.es (J. López-Sendón).

tanto, la población incluida en este estudio es de alto riesgo, con una puntuación promedio de la escala CHADS₂ de 3,5 puntos.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron los habituales en este tipo de estudios y se encuentran detallados en la literatura⁷. Los principales fueron prótesis valvulares, hemorragias activas o antecedentes de hemorragia, ictus en los 14 días anteriores, tratamiento con doble antiagregación o ácido acetilsalicílico en dosis > 100 mg/día, hemoglobina < 10 mg/dl y cifras de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Medicación

Los pacientes recibieron rivaroxabán o placebo, de manera aleatorizada y enmascarada. La dosis de rivaroxabán era de 20 mg en una dosis única diaria, excepto para los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min, cuya dosis fue inferior: 15 mg/día en una sola toma. En los pacientes asignados a warfarina se intentó mantener un nivel de anticoagulación con un INR comprendido entre 2 y 3, ambos valores inclusive. Aproximadamente el 60% ya estaba anticoagulado con warfarina antes del estudio. El tiempo promedio en intervalo terapéutico fue del 55%.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 707 días; la tasa de abandono del tratamiento asignado a lo largo del estudio fue del 22% y la duración mediana del tratamiento, 590 días.

Objetivo principal del estudio

El objetivo principal fue determinar si el rivaroxabán no era inferior a la warfarina para el objetivo principal de ictus de cualquier causa o embolia sistémica en la población tratada según el protocolo; es decir, pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, no presentaron violaciones importantes del protocolo y tenían datos de seguimiento estando en tratamiento hasta al menos 2 días antes de la presentación clínica de alguno de los componentes del objetivo principal de eficacia (n = 14.054). Si este objetivo se cumplía, se planeó un segundo análisis de superioridad en la población de análisis de seguridad (n = 14.236) (que incluyó a los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación y tuvieron seguimiento, independientemente del cumplimiento de la medicación, aunque debían estar recibiendo medicación al menos hasta 2 días antes de la valoración de episodios clínicos). Además, se planeó realizar un análisis por intención de tratar, es decir, por grupo de medicación asignado y hasta el final del seguimiento, independientemente de la medicación recibida (n = 14.264). La información detallada de estas poblaciones se encuentra en la publicación original del estudio^{1,6}.

RESULTADOS DEL ESTUDIO ROCKET

En la tabla 1 y la figura 1 se detallan los resultados principales del estudio, incidencia de ictus o embolia sistémica en los diferentes aná-

Tabla 1

Objetivo principal del estudio: ictus o embolia sistémica en los diferentes análisis de población del estudio ROCKET

Población del estudio	Rivaroxabán			Warfarina			HR (IC95%)	No inferioridad, p	Superioridad, p
	Pacientes, n	Episodios, n	%	Pacientes, n	Episodios, n	%			
Por protocolo, en tratamiento	6.958	188	1,7	7.004	241	2,2	0,79 (0,66-0,96)	< 0,001	
De seguridad, en tratamiento	7.061	189	1,7	7.082	243	2,2	0,79 (0,65-0,95)		< 0,02
<i>Intención de tratar</i>									
Todos los pacientes	7.081	269	2,1	7.090	306	2,4	0,88 (0,75-1,03)	< 0,001	< 0,12
Durante el tratamiento		188	1,7		240	2,2	0,79 (0,66-0,96)		< 0,02
Después de suspender el tratamiento		81	4,7		66	4,3	1,1 (0,79-1,52)		< 0,58

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

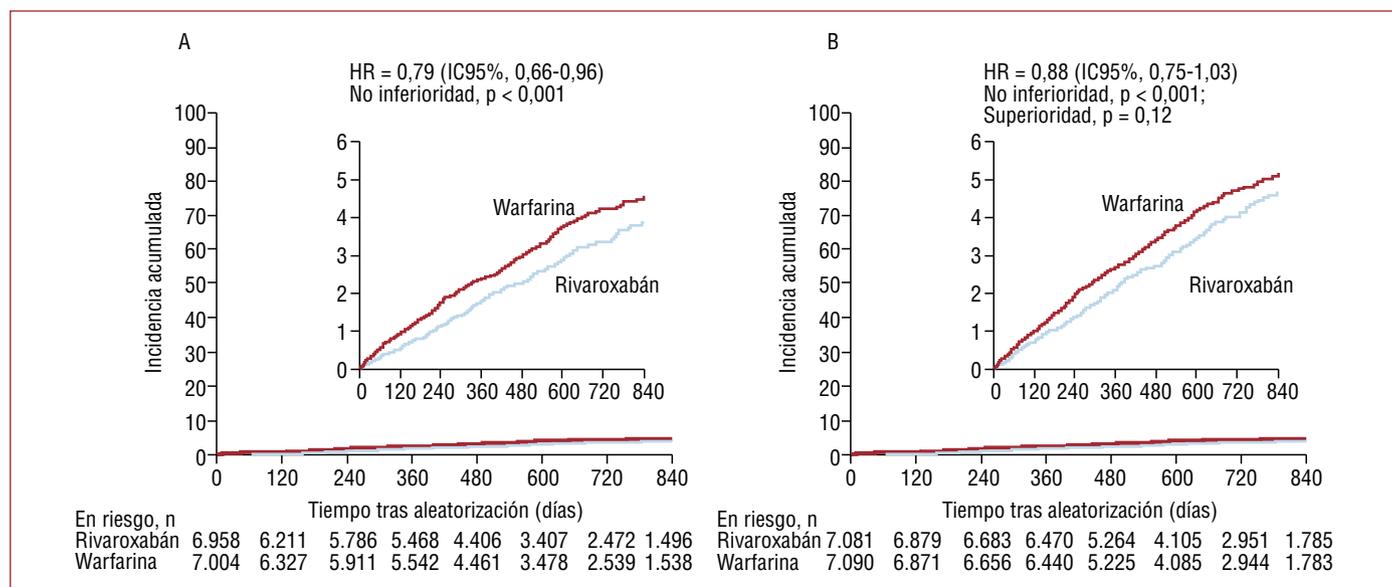


Figura 1. Incidencia acumulada de ictus o embolia sistémica en la población por protocolo (A) y en la población por intención de tratar (B). HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

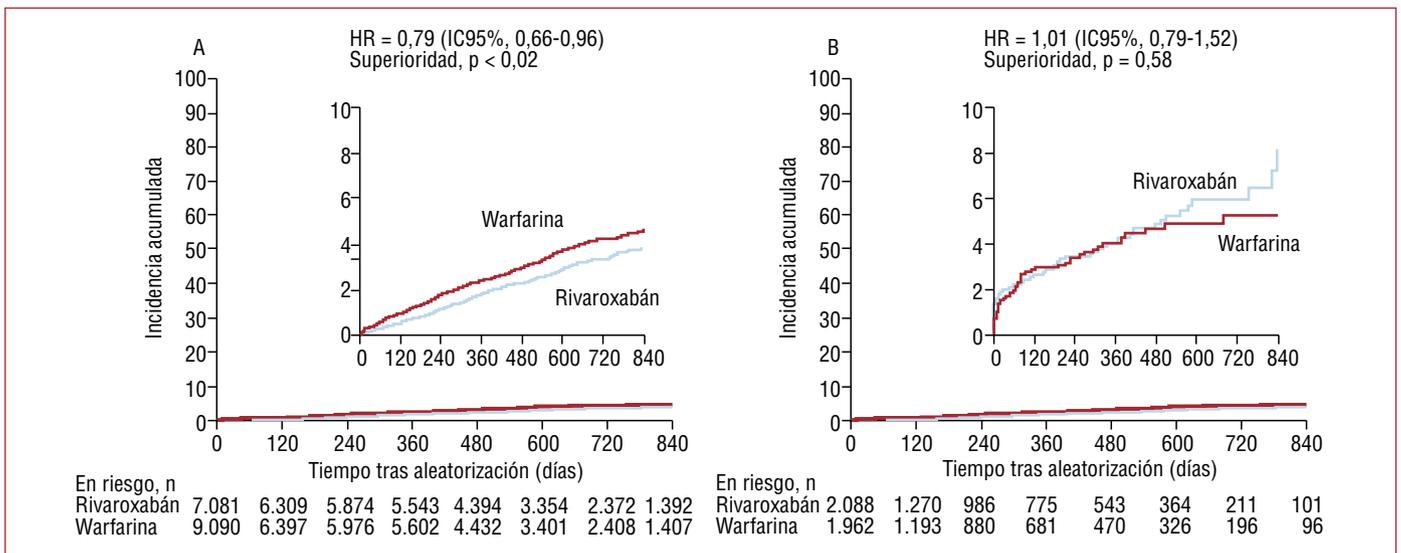


Figura 2. Incidencia acumulada de ictus o embolia sistémica durante el tratamiento (A) y después de suspenderlo (B) en la población por intención de tratar. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

lisis de población del estudio ROCKET. En el análisis principal, se cumplió el objetivo de no inferioridad para fenómenos embólicos (el 1,7 y el 2,2% por año en los grupos de rivaroxabán y warfarina respectivamente; hazard ratio [HR] = 0,79; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,66-0,96; $p < 0,001$).

En el análisis de intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el objetivo de eficacia: el 2,1 y el 2,4% por año en los grupos de rivaroxabán y warfarina respectivamente ($p < 0,001$ para no inferioridad; no significativo, $p = 0,12$, para superioridad). En esta población por intención de tratar (todos los enfermos), la incidencia anual de ictus o embolia sistémica durante el tratamiento fue del 1,7% en el grupo de rivaroxabán y el 2,2% en el grupo de warfarina ($p < 0,02$). En la población por intención de tratar, después de suspenderse el tratamiento, la incidencia anual de ictus o embolias fue similar en ambos grupos: el 4,7 y el 4,3% ($p = 0,58$) (fig. 2).

En la tabla 2 se detallan las complicaciones hemorrágicas principales en los dos grupos de tratamiento. Las hemorragias graves y las no graves pero clínicamente relevantes se observaron en el 14,9%/año en el grupo de rivaroxabán y en el 14,5%/año en el grupo de warfarina ($p = 0,44$). La incidencia de hemorragias intracraneales fue del 0,5 y el 0,7% respectivamente ($p = 0,02$) y la de hemorragias fatales, del 0,2 y

el 0,5% ($p = 0,003$). No se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos, pero algunas de las hemorragias más graves (p. ej., mortales e intracraneales) fueron menos frecuentes en el grupo de rivaroxabán. Los resultados por subgrupos fueron uniformes.

En conclusión, el rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención de ictus embólico o embolia sistémica y no aumentó de manera significativa las hemorragias graves o clínicamente relevantes, si bien redujo significativamente las hemorragias intracraneales, de órgano crítico y mortales en relación a warfarina.

Comparación de rivaroxabán con otros antitrombóticos

Los inconvenientes de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K han estimulado la investigación de nuevos fármacos anti-coagulantes que puedan administrarse por vía oral, tengan mejor relación dosis-respuesta, una vida media menos prolongada y, sobre todo, mayores eficacia y seguridad sin los controles exhaustivos necesarios para intentar mantener la anticoagulación con warfarina en el intervalo terapéutico correcto.

De los múltiples fármacos ensayados en la FA, rivaroxabán, apixabán (ambos inhibidores del factor Xa) y dabigatrán (inhibidor de la

Tabla 2
Episodios hemorrágicos en el estudio ROCKET

Variable	Rivaroxabán (n = 7.111)		Warfarina (n = 7.125)		HR (IC95%)	p
	Episodios	%	Episodios	%		
Objetivo principal de seguridad: hemorragias clínicamente relevantes, graves y no graves ^a	1.475	20,7	1.449	20,3	1,03 (0,96-1,11)	0,44
Hemorragias graves						
Todas	395	5,6	386	5,4	0,88 (0,75-1,03)	0,58
Disminución de hemoglobina ≥ 2 g/dl	305	4,3	254	3,6	1,22 (1,03-1,44)	0,02
Transfusiones	186	2,6	149	2,1	1,25 (1,01-1,55)	0,04
Sangrado crítico ^b	91	1,3	133	1,9	0,69 (0,53-0,91)	0,007
Hemorragia con muerte	27	0,4	55	0,8	0,50 (0,31-0,79)	0,003
Hemorragia intracraneal	55	0,8	84	1,2	0,67 (0,47-0,93)	0,02
Clínicamente relevante, no grave	1.185	16,7	1.151	16,2	1,04	

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^aTodas las cifras se refieren al primer episodio hemorrágico en la población de análisis de seguridad: durante el tratamiento con rivaroxabán o warfarina.

^bLos sangrados críticos se definieron por la localización e incluyen: intracraneales, intraespinales, intraoculares, intrapericárdicos, intraarticulares, intramusculares (con síndrome compartimental) o retroperitoneales.

Tabla 3

Principales características de los estudios con apixabán, dabigatrán y rivaroxabán comparativos con warfarina en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Estudio	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Pacientes, n	18.113	14.264	18.183
CHADS ₂ requerido	≥ 1, pero si HTA o DM, además edad > 65 años	≥ 2 (10%) y ≥ 3 (90%)	≥ 1
Fármaco	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de trombina	Inhibidor directo de factor Xa	Inhibidor directo de factor Xa
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Vida media (h)	17	9-12	8-15
Dosis	110 mg/12 h 150 mg/12 h	20 mg/día	5 mg/12 h
Comparación	Warfarina	Warfarina	Warfarina
Diseño	Aleatorizado abierto con adjudicación de eventos enmascarada	A doble ciego, doble enmascaramiento	A doble ciego, doble enmascaramiento
Objetivo primario	Accidente cerebrovascular o embolia	Accidente cerebrovascular o embolia	Accidente cerebrovascular o embolia
Ajuste de dosis	110 mg si: • Edad > 80 • Gastritis • Esofagitis • Insuficiencia renal moderada • Alto riesgo de hemorragia • Verapamilo	15 mg/día si: • CrCl 30-49 ml/min	2,5 mg/12 h para grupos de riesgo con al menos dos criterios: • Edad ≥ 80 años • Peso ≤ 60 kg • Creatinina ≥ 1,5 mg/dl o 133 μmol/l

trombina II) ya han demostrado beneficio. El edoxabán, otro inhibidor de la trombina, está en estudio actualmente. No existe ningún estudio comparativo entre los nuevos anticoagulantes orales, por lo que intentar establecer diferencias clínicas y prácticas es un ejercicio inútil. De todas formas, y a modo de curiosidad, en las tablas 3 y 4 se presentan las características y los resultados de los estudios más relevantes.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO ROCKET

Basándose en los resultados del estudio ROCKET, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el empleo de rivaroxabán para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA de origen no valvular⁵, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su empleo con una indicación similar: prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente cerebral isquémico transitorio⁴.

Considerando los resultados del estudio ROCKET, así como los resultados de los ensayos clínicos con apixabán y dabigatrán, y las recomendaciones de las agencias reguladoras, en las guías de práctica clínica los nuevos anticoagulantes deberían estar considerados en la primera línea de la estrategia anticoagulante para la prevención de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular.

Lo que es más importante, por su mayor eficacia y su facilidad de administración, los nuevos anticoagulantes deberían desplazar a la warfarina en la prevención de ictus secundario a FA en la mayoría de los casos si el coste asociado lo permite.

¿Cuál es el anticoagulante de elección?

No hay estudios comparativos directos entre los tres nuevos anticoagulantes con resultados positivos (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán), por lo que no puede establecerse ninguna conclusión de superioridad de uno de estos fármacos frente a los otros por mucho que se establezcan criterios de comparación entre los tres estudios (tablas 3 y 4). Tampoco se justifica la argumentación teórica de pro-

Tabla 4

Principales resultados de los estudios con apixabán, dabigatrán y rivaroxabán comparativos con warfarina en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

	Dabigatrán 110 mg/12 h	p	Dabigatrán 150 mg/12 h	p	Rivaroxabán	p	Apixabán	p
Ictus o embolia sistémica (%/año)	1,54 frente a 1,71	NS	1,11 frente a 1,71	< 0,001	• Intención de tratar: 2,12 frente a 2,42 • Población de seguridad: 1,7 frente a 2,2	NS	1,27 frente a 1,60	0,011
Ictus hemorrágico (%/año)*	0,12 frente a 0,38	< 0,001	0,10 frente a 0,38	< 0,001	0,26 frente a 0,44	0,024	0,24 frente a 0,47	< 0,001
Ictus isquémico o indeterminado (%/año)*	1,34 frente a 1,20	NS	0,92 frente a 1,20	0,03	1,34 frente a 1,42	NS	0,97 frente a 1,05	NS
Infarto de miocardio (%/año)	0,82 frente a 0,64	NS	0,81 frente a 0,64	NS	1,02 frente a 1,11	NS	0,53 frente a 0,61	NS
Mortalidad total (%/año)	3,75 frente a 4,13	NS	3,64 frente a 4,13	NS	4,52 frente a 4,91	NS	3,52 frente a 3,94	0,047
Mortalidad vascular (%/año)*	2,43 frente a 2,69	NS	2,28 frente a 2,69	0,04	1,53 frente a 1,71	NS	1,80 frente a 2,02	NS
Hemorragias graves (%/año)	2,87 frente a 3,57	0,003	3,32 frente a 3,57	NS	3,60 frente a 3,45	NS	2,13 frente a 3,09	< 0,001
Hemorragia intracraneal (%/año)	0,23 frente a 0,74	< 0,001	0,30 frente a 0,74	< 0,001	0,49 frente a 0,74	0,019	0,33 frente a 0,80	< 0,001
Hemorragia gástrica grave (%/año)	1,12 frente a 1,02	NS	1,51 frente a 1,02	< 0,001	2,0 frente a 1,24	< 0,001	0,76 frente a 0,86	NS

NS: diferencias estadísticamente no significativas.

*Análisis en la población de seguridad en tratamiento.

iedades farmacocinéticas o farmacodinámicas ni el análisis de resultados por subgrupos. Mientras no existan estudios concretos comparativos de los fármacos indicados en situaciones clínicas específicas, las consideraciones teóricas no tienen mucho valor. Lo único evidente es la consistencia de tres estudios, que incluyeron en total a más de 50.000 pacientes y demostraron la superioridad de los nuevos inhibidores del factor Xa y de la trombina en comparación con la warfarina. Los resultados de los estudios con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán no sólo concuerdan entre sí, sino que además presentan más ventajas que la mera ausencia de necesidad de controles constantes de la anticoagulación y la incertidumbre del grado de anticoagulación en cada momento. La selección de uno u otro para sustituir a la warfarina dependerá de la percepción del médico sobre el beneficio en cada estudio, de las recomendaciones específicas aceptadas por las agencias reguladoras y, sobre todo, de las restricciones económicas (necesarias) impuestas por los diferentes organismos de financiación, incluida aquí la capacidad adquisitiva del paciente. Los estudios de coste/beneficio, apropiados y adaptados a las condiciones locales tendrán (tendrán que tener) la última palabra.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. López-Sendón es Coordinador Nacional de los Estudios ROCKET-AF y ARISTOTLE, ha recibido becas de investigación de Bayer,

Merk/Pfizer y honorarios de Bayer, Merk/Pfizer y Boeringher Ingelheim. El Dr. Merino es Coordinador Nacional del Estudio BOREALIS-AF, investigador en los estudios ROCKET-AF y ENGAGE-AF, ha recibido becas de investigación de Bayer, Merck/Pfizer, Johnson & Johnson y honorarios de Sanofi Aventis y Merck.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban. Once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Phil D, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopez R, Hylek E, Hanna M, et al; for the ARISTOTLE study Committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
4. European Medicines Agency. Xarelto, Rivaroxaban in atrial fibrillation approval. Sep 22, 2011. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
5. US Food and Drug Administration Nov 4, 2011. Xarelto, Rivaroxaban approval. Disponible en: <http://www.fda.gov>
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
7. The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban. Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7.