

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

Selección del tratamiento anticoagulante óptimo para el paciente con fibrilación auricular y diabetes o enfermedad renal crónica: papel del rivaroxabán

José María Cepeda^{a,*}, Vicente Ignacio Arrarte Esteban^b, Lorenzo Facila Rubio^c, Vicente Giner Galvañ^{d,e}, Jose Luis Górriz^f, Javier Trujillo Santos^{g,h} y Juan José Tamarit Garciaⁱ

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL-FISABIO, Alicante, España

^cServicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital General de Valencia, Valencia, España

^dUnidad de HTA y Riesgo Cardiometabólico, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

^eDepartamento de Medicina Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^fServicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, GEENDIAB, Valencia, España

^gServicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^hUniversidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

ⁱServicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Enfermedad renal crónica

Fibrilación auricular

Rivaroxabán

RESUMEN

Tanto la diabetes mellitus como la enfermedad renal crónica aumentan el riesgo de fibrilación auricular. A su vez, la concomitancia de diabetes mellitus y enfermedad renal crónica incrementa de manera sinérgica el riesgo tromboembólico asociado con la fibrilación auricular, lo que pone al paciente en esta situación en especial riesgo y obliga a no fijar nuestra actuación solo en la reducción del riesgo embólico, sino a buscar una protección general. Aunque todos los anticoagulantes orales reducen eficazmente el riesgo de ictus en el paciente diabético con fibrilación auricular, hay datos que indican que el rivaroxabán podría disminuir además la mortalidad cardiovascular en esta población, ofreciendo una protección adicional. Por otra parte, se ha descrito un empeoramiento de la función renal con el empleo de los antagonistas de la vitamina K (nefropatía por warfarina). En consecuencia, sería deseable que el tratamiento anticoagulante no solo disminuyera el riesgo de complicaciones tromboembólicas, sino que además no se asociara con este deterioro de la función renal. En este sentido, parece que algunos anticoagulantes orales de acción directa, como el dabigatrán y el rivaroxabán, tendrían un menor riesgo de eventos renales adversos en comparación con warfarina.

Selecting the best anticoagulant treatment for patients with atrial fibrillation and diabetes or chronic kidney disease: the role of rivaroxaban

ABSTRACT

Both diabetes mellitus and chronic kidney disease increase the risk of atrial fibrillation. In turn, the coexistence of diabetes and chronic kidney disease synergistically increases the thromboembolic risk associated with atrial fibrillation, which puts affected patients at a particularly high risk and makes it necessary to focus treatment not only on reducing the risk of embolism but also on providing more general prophylaxis. Although all oral anticoagulants are effective in reducing the risk of stroke in diabetic patients with atrial fibrillation, there are indications that rivaroxaban could also reduce cardiovascular mortality in this population, thereby providing additional benefits. Moreover, it has been reported that renal function deteriorates on vitamin K antagonist treatment (i.e. warfarin-related nephropathy). Consequently, the ideal anticoagulant treatment would decrease the risk of thromboembolic complications without also being associated with impaired renal function. In this context, it appears that some direct oral anticoagulants, such as dabigatran and rivaroxaban, may have a lower risk of adverse renal events than warfarin.

Keywords:

Diabetes mellitus

Chronic kidney disease

Atrial fibrillation

Rivaroxaban

*Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja, Ctra. Orihuela-Almoradí s/n, 03314 Orihuela, Alicante, España.

Correo electrónico: jmcepedarodrigo@gmail.com (J.M. Cepeda).

RELEVANCIA DE LA DIABETES MELLITUS EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

La diabetes mellitus (DM) es actualmente una auténtica epidemia. Si en España el estudio Di@bet.es estimó una prevalencia del 14%, esta cifra se incrementará en cerca del 50% en los próximos 25 años, como consecuencia del envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida (más sedentarismo, obesidad, etc.)^{1,2}.

La DM aumenta de manera importante el riesgo de complicaciones de origen cardiovascular (CV), principalmente cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y muerte CV³. Así, en el estudio REACH, tras 4 años de seguimiento, los pacientes con DM tuvieron más riesgo de muerte de causa CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal que los no diabéticos (el 16,5 frente al 13,1%)⁴. Además, el riesgo de muerte por cualquier causa también se incrementa en los pacientes con DM (el 14,3 frente al 9,9%)⁴. Esto se debe a que la hiperglucemia afecta negativamente, entre otros, a la función vascular, el perfil lipídico y la coagulación⁵.

Del mismo modo, la DM aumenta significativamente el riesgo de fibrilación auricular (FA). En el estudio de Framingham, la DM incrementó en 1,4 veces en varones y 1,6 veces en mujeres la probabilidad de sufrir esta arritmia⁶. Más recientemente, en un metanálisis⁷ se observó que la DM aumentaba el riesgo de FA en un 40%; tras ajustar por diferentes factores, este incremento significativo seguía siendo del 24%. En la misma línea, en un estudio realizado en Estados Unidos⁸, se observó que al alta hospitalaria la incidencia de FA fue mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (el 14,9 frente al 10,3%; $p < 0,0001$). También se ha visto que la DM incrementa el riesgo de hospitalización

por FA⁹, de tal manera que en un estudio realizado en España, la incidencia de ingresos por FA fue 3,24 y 4,27 veces mayor en varones y mujeres con DM2 que en los pacientes sin DM¹⁰. Cabe señalar además que el riesgo de FA no es el mismo en todos los diabéticos, se han indicado como predictores de mayor riesgo de FA tanto el pobre control glucémico como la mayor duración de la DM¹¹⁻¹³. Por otra parte, la DM es la principal causa de insuficiencia renal, y la enfermedad renal diabética es un factor independiente de aterosclerosis, lo que hace a esta población especialmente sensible a la aparición de enfermedad CV, muerte CV y FA^{14,15}. Por este motivo, el objetivo de tratamiento en estos pacientes no se debería limitar a la prevención de las complicaciones tromboembólicas, sino dirigirse también a la prevención de todas las complicaciones CV en su conjunto, con especial énfasis en evitar un deterioro precoz de la función renal.

Se han descrito múltiples factores que tratan de explicar la interrelación entre la FA y la DM, como la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación, etc., y que en último término se van a traducir en un aumento de la fibrosis y el tamaño de la aurícula (remodelado estructural), un incremento en el retraso electromecánico auricular, un remodelado eléctrico y un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, lo que finalmente va a aumentar el riesgo de FA (figura 1)¹⁶⁻²³.

Aunque la FA aumente en general hasta en 5 veces el riesgo de ictus en la población general, la presencia concomitante de DM se asocia de manera independiente con un incremento adicional de ese riesgo del 2-3,5%¹⁶. En consecuencia, la prevención del ictus mediante una adecuada anticoagulación es de especial relevancia en la población diabética con FA²⁴.

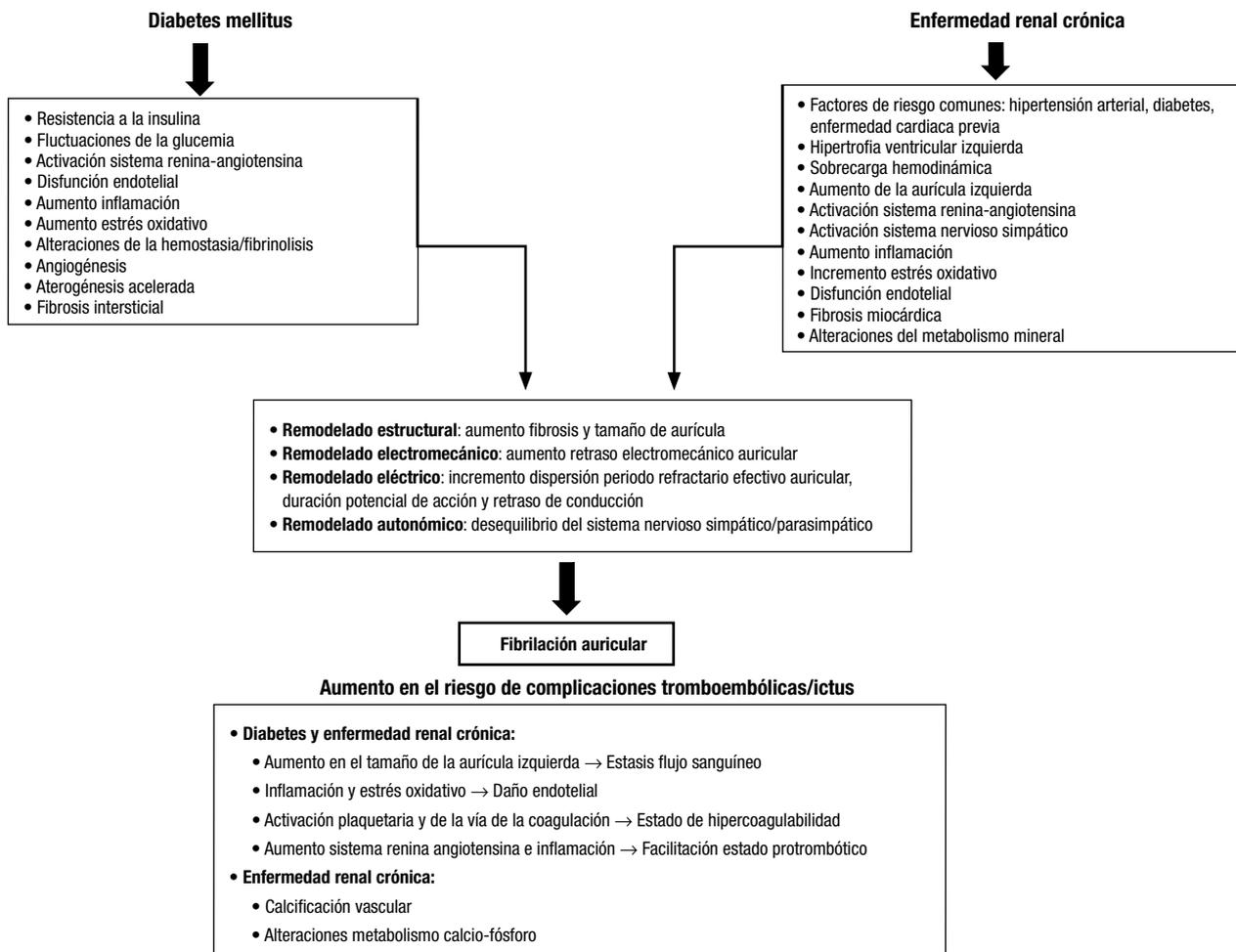


Figura 1. Etiopatogenia de la interrelación entre fibrilación auricular y la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica. Figura elaborada con datos de Wang et al¹⁶, Moss et al²³, Barrios et al²⁵, Bautista et al³⁹ y Matsushita et al⁴³.

RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Existe una estrecha interrelación entre la enfermedad renal crónica (ERC) y la FA. De hecho, la FA supone la arritmia más frecuente en esta población²⁵⁻²⁷. La prevalencia de FA es mucho mayor en los pacientes con ERC, que de media alcanza el 7-18% de ellos frente al 3% de la población general, y es aún mayor conforme aumenta la edad de los pacientes (un 12-25% a edad ≥ 70 años)²⁵⁻²⁹. Además, se ha visto un incremento de la FA en pacientes con ERC. Por ejemplo, se ha observado que en Estados Unidos, entre los pacientes tratados con hemodiálisis, el número de sujetos con FA ha aumentado en 6,6 veces entre 1992 y 2006³⁰. Son múltiples los mecanismos por los cuales la ERC aumenta el riesgo de FA, algunos comunes a otras enfermedades como la DM o la hipertensión arterial, que frecuentemente se presentan de manera concomitante, pero otros son más específicos de la ERC, como las alteraciones del metabolismo óseo-mineral o la sobrecarga hemodinámica (figura 1)^{25,31-33}. Por otra parte, los dicumarínicos se han asociado con mayor progresión de la rigidez aórtica medida mediante velocidad de onda de pulso en pacientes en hemodiálisis comparados con pacientes que no recibían dicho tratamiento³⁴. Como consecuencia del incremento de la rigidez aórtica, con su efecto en el flujo cerebral, aumenta el riesgo de ictus, sobrecarga sistólica y ERC y disminuye la perfusión coronaria en diástole, que asimismo incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica³⁵.

Los pacientes con ERC que contraen FA tienen un mayor riesgo de deterioro de la función renal, así como de complicaciones CV y muerte^{27,36,37}. Los pacientes con FA y ERC tienen un riesgo incrementado de ictus, aunque la ERC no se incluye como factor de riesgo en la escala CHA₂DS₂-VASc²⁴. De hecho, varios autores han propuesto que la insuficiencia renal debería ser incluida como una variable dentro de las escalas de estratificación de riesgo tromboembólico en el paciente con FA^{38,39}. Por otra parte, la ERC incrementa el riesgo de hemorragias debido a la disfunción plaquetaria inducida por la uremia especialmente en estadios avanzados de enfermedad renal, y está incluida en las escalas de estratificación de riesgo de hemorragia²⁴.

Este aumento en el riesgo de ictus en los pacientes con ERC se debe a varias causas, muchas comunes a otras afecciones como la DM (aumento de tamaño de la aurícula izquierda, lo que facilita la estasis sanguínea, el aumento del estado inflamatorio y el estrés oxidativo, lo que incrementa el daño endotelial, y el incremento en el estado de hipercoagulabilidad y protrombótico), pero también participan otras más características de la ERC, como la calcificación vascular o las alteraciones del metabolismo calciofosfórico (figura 1)^{25,40,41}. Por otra parte, también se ha observado que la proteinuria, conocido marcador de daño renal y predictor de riesgo CV, aumenta tanto el riesgo de ictus como el de complicaciones CV y muerte en sujetos con FA, lo que nuevamente supone un factor de riesgo añadido para esta población que, al igual que la diabética, está en especial riesgo cardioembólico en presencia de FA^{42,43}.

ANTICOAGULACIÓN Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE DIABÉTICO CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Está demostrado que la anticoagulación reduce el riesgo de ictus de los pacientes diabéticos con FA. Así, en Estados Unidos se ha observado que, entre 1992 y 2010, la tasa de ictus isquémicos en pacientes diabéticos con FA se redujo en un 71%, en paralelo con un aumento en la prescripción de warfarina del 28 al 62%⁴⁴. Sin embargo, un gran número de pacientes con indicación de anticoagulación no la reciben, en parte por las limitaciones asociadas con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), que obligan a un control periódico de la anticoagulación y frecuentes cambios de dosis^{45,46}. Además, el mal control de muchos pacientes con AVK debería acompañarse de un rápido cambio a un anticoagulante oral

de acción directa (ACOD), que muchas veces no se realiza por las dificultades en la detección del mal control y las barreras a la prescripción en España^{47,48}.

En general y en comparación con warfarina, los ACOD se han demostrado igual de eficaces para la prevención del ictus, pero con un mejor perfil de seguridad, sobre todo por un menor riesgo de hemorragias intracraneales y mortales⁴⁹. En los ensayos clínicos fundamentales con los ACOD, se incluyó a un elevado número de pacientes con DM, que varió desde algo más del 20% en los estudios RE-LY y ARISTOTLE al 40% en el estudio ROCKET-AF (tabla 1)⁵⁰⁻⁵³. De hecho, en los sujetos con DM, el CHADS₂ medio en el estudio ROCKET-AF fue de 3,7, frente a 2,9 en el ARISTOTLE y 3,0 en el RE-LY⁵⁴⁻⁵⁶.

Tabla 1

Características basales de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fundamentales

	RE-LY ⁵¹ (dabigatrán)	ROCKET-AF ⁵⁰ (rivaroxabán)	ARISTOTLE ⁵² (apixabán)	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁵³ (edoxabán)
Diabetes mellitus	23%	40%	25%	36%
Insuficiencia renal moderada*	19%	21%	15%	19%
Edad ≥ 75 años	40%	44%	31%	40%
Ictus/AIT previos	20%	52%	19%	28%
Insuficiencia cardíaca	32%	63%	35%	57%
Hipertensión arterial	79%	91%	87%	94%
CHADS ₂	2,1	3,5	2,1	2,8
HAS-BLED ≥ 3	10%	63%	23%	46%

AIT: accidente isquémico transitorio.

*Aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min.

En su conjunto los estudios con ACOD en la población diabética, en comparación con warfarina, asociaron estos fármacos con una reducción significativa del 20% en el riesgo de ictus o embolia sistémica, con tendencia a un menor riesgo de hemorragias mayores. Estos beneficios coincidieron con los de la población total (tabla 2)⁴⁹. Al analizar cada ensayo clínico individualmente, la eficacia (reducción de ictus o embolia sistémica) fue independiente de la presencia de DM.

Tabla 2

Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa frente a warfarina en un metanálisis de los ensayos clínicos fundamentales, de acuerdo con la presencia de diabetes mellitus y la función renal

	HR	IC95%	P _{interacción}
Ictus o embolia sistémica			
<i>Antecedentes de diabetes</i>			
Sin diabetes	0,83	0,74-0,93	0,73
Con diabetes	0,80	0,69-0,93	
<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>			
< 50	0,79	0,65-0,96	0,12
50-80	0,75	0,66-0,85	
> 80	0,98	0,79-1,22	
Hemorragia grave			
<i>Antecedentes de diabetes</i>			
Sin diabetes	0,71	0,54-0,93	0,12
Con diabetes	0,90	0,68-1,04	
<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>			
< 50	0,74	0,52-1,05	0,57
50-80	0,92	0,76-1,08	
> 80	0,85	0,66-1,10	

Tabla elaborada con datos de Ruff et al⁴⁹. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En el estudio ROCKET-AF, los pacientes diabéticos presentaron un mayor riesgo tromboembólico que los no diabéticos (CHADS₂ de 3,7 frente a 3,3). Sin embargo, los resultados tanto en eficacia como en seguridad fueron acordes con los de la población total, excepto en la mortalidad CV, ya que hubo una reducción significativa del 20% en los pacientes tratados con rivaroxabán frente a warfarina, aunque estos resultados hay que considerarlos meramente exploratorios e interpretarlos con cautela por las limitaciones inherentes a los análisis de subgrupos⁵⁵. Este beneficio apreciado con el rivaroxabán indica la hipótesis de que podría existir un comportamiento diferencial con respecto a otros ACOD en la población diabética, que habría que confirmar en estudios específicos⁵⁷.

En los últimos años se han publicado datos de la práctica clínica con rivaroxabán en sujetos con DM y FA con resultados acordes con los del ensayo clínico principal en cuanto al riesgo de ictus y de hemorragias en comparación con warfarina. Además, han mostrado una reducción significativa del 25% en los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), del 63% en los eventos adversos mayores de las extremidades (MALE), del 17% en el riesgo de lesión renal aguda, y del 18% en el riesgo de enfermedad renal terminal o necesidad de diálisis (tabla 3 y tabla 4)⁵⁸⁻⁶⁰.

Tabla 3

Efectividad y seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina en prevención de MACE y MALE en pacientes con fibrilación auricular no valvular y diabetes mellitus tipo 2 en un estudio no aleatorizado de la práctica clínica

	RRR (rivaroxabán frente a warfarina)	HR	IC95%
Eficacia			
MACE	25%	0,75	0,59-0,96
Ictus isquémico	NA	0,83	0,59-1,17
Infarto de miocardio	NA	0,77	0,56-1,06
MALE	63%	0,37	0,21-0,65
Amputaciones mayores de las extremidades	80%	0,20	0,06-0,69
Revascularización quirúrgica	NA	0,66	0,31-1,39
Revascularización endovascular	73%	0,27	0,11-0,67
Seguridad			
Hemorragias mayores	NA	0,95	0,79-1,15
Hemorragias intracraneales	NA	0,59	0,30-1,13
Hemorragias gastrointestinales	NA	1,04	0,84-1,30

Tabla elaborada con datos de Baker et al⁶⁰. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; MALE: eventos adversos mayores de las extremidades; NA: no aplicable.

Tabla 4

Consecuencias renales del rivaroxabán frente a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular y diabetes mellitus en un estudio no aleatorizado de la práctica clínica

	Tasa de eventos/100 personas-año		HR	IC95%
	Rivaroxabán (n = 10.017)	Warfarina (n = 11.665)		
Lesión renal aguda	7,70	13,45	0,83	0,74-0,92
Progresión a enfermedad renal crónica en estadio 5 o necesidad de hemodiálisis	3,74	6,03	0,82	0,70-0,96

Tabla elaborada con datos de Hernández et al⁶⁰. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

ANTICOAGULACIÓN DEL PACIENTE CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y DISFUNCIÓN RENAL CRÓNICA

Varios estudios han demostrado que la anticoagulación de los pacientes con ERC es beneficiosa. Así, en los pacientes con ERC en estadio 3 incluidos en los estudios de fase III SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*), el uso de warfarina se asoció con una reducción significativa del 76% en el riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica, y sin diferencias en el riesgo de hemorragia mayor en comparación con el ácido acetilsalicílico⁶¹. En otro estudio que incluyó a pacientes con ERC no dializados y CHA₂DS₂-VASc > 2, la warfarina redujo significativamente en un 29% el riesgo de ictus y hemorragias mortales y la muerte por cualquier causa en un 36%⁶².

Sin embargo, el tratamiento con AVK se asocia con importantes limitaciones en los pacientes con ERC. Además de las limitaciones habituales (estrecha ventana terapéutica, respuesta variable a la anticoagulación, múltiples interacciones, etc.), en el paciente con ERC existen algunas limitaciones adicionales (mayor riesgo de ictus en pacientes en hemodiálisis, nefropatía por warfarina, mayor dificultad para lograr un adecuado control de la anticoagulación, aumento en el riesgo de calcificación vascular, efectos secundarios y hemorragias), que no solo podrían hacer más difícil su empleo en esta población, sino incluso empeorar la evolución de la enfermedad renal de base²⁵.

En este contexto, la evidencia disponible plantea ventajas de los ACOD sobre los AVK. En los ensayos clínicos fundamentales, se incluyó a un 20% de pacientes con insuficiencia renal moderada (tabla 1)⁵⁰⁻⁵³. En su conjunto, el beneficio de los ACOD frente a la warfarina en cuanto al riesgo de ictus o embolia sistémica y de hemorragias mayores fue independiente de la función renal (tabla 2)⁴⁹. Al analizar cada ensayo clínico individualmente, y teniendo en cuenta que se trata de datos obtenidos de análisis de subgrupos, es importante destacar que tanto los eventos tromboembólicos como las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los pacientes con ERC que en aquellos con función renal normal⁶²⁻⁶⁶. En el estudio RE-LY, los resultados en los pacientes con ERC concuerdan con los del ensayo clínico general. Sin embargo, en el análisis de subgrupos hubo un menor riesgo de hemorragias mayores con el dabigatrán en los que tenían un aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min⁶³. Por otro lado, tanto en el estudio ROCKET-AF como en el ARISTOTLE, la eficacia y la seguridad del rivaroxabán y el apixabán frente a warfarina concuerdan con los resultados generales independientemente de la función renal^{64,65}. Finalmente, aunque en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 la seguridad y el beneficio clínico neto fueron independientes de la función renal, el análisis exploratorio mostró un aparente descenso en la eficacia relativa del edoxabán en comparación con la warfarina en la reducción de las complicaciones tromboembólicas en la banda alta de aclaramiento de creatinina (> 95 ml/min). Sin embargo, a causa de los menores índices de hemorragia mayor, el beneficio clínico neto fue más favorable con dosis altas de edoxabán en todo el espectro del aclaramiento de creatinina⁶⁶.

También hay evidencia de la práctica clínica real de la utilidad de los ACOD en los pacientes con ERC. En un análisis retrospectivo de bases de datos de 39.872 pacientes tratados con rivaroxabán (3.572 con insuficiencia renal) y 48.637 con warfarina (8.230 con insuficiencia renal), los pacientes con insuficiencia renal tratados con este ACOD mostraron una reducción significativa del 45% en el riesgo de ictus isquémico, en ausencia de incremento del riesgo de hemorragias mayores⁶⁷.

En el ROCKET-AF se analizó específicamente qué es lo que ocurría con los pacientes que presentaban un deterioro de la función renal durante el seguimiento del estudio, pacientes estos con un mayor riesgo de muerte CV, y para los que se observó, en comparación con warfarina, una reducción significativa del ictus o la embolia sistémica (1,54 frente a 3,25 eventos/100 pacientes-años; HR = 0,50; IC95%, 0,27-0,93) en los tratados con rivaroxabán⁶⁸.

De todos es sabido que los pacientes presentan un deterioro de la función renal asociado al envejecimiento, un deterioro progresivo que es mayor en sujetos con ciertas comorbilidades, como la FA y la DM. Los AVK pueden contribuir al daño estructural renal y al deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes con mal control de la anticoagulación, lo que ha dado pie a hablar de la «nefropatía por warfarina o por AVK»²⁵. En el estudio de Yao et al.⁶⁹ se estudió el efecto de los diferentes ACOD en comparación con warfarina en el descenso en el filtrado glomerular, la duplicación de la creatinina sérica y la lesión renal aguda, analizando los datos obtenidos de una base de datos norteamericana de prescripción en la práctica clínica. Aunque los pacientes con warfarina y apixabán tenían más edad, un CHA₂DS₂-VASC mayor y un filtrado glomerular menor que los pacientes con rivaroxabán y dabigatrán, las poblaciones se emparejaron mediante *propensity score*. Mientras que el apixabán mostró un efecto similar al de la warfarina, el dabigatrán y el rivaroxabán mostraron un efecto beneficioso renal en comparación con los AVK (tabla 5)⁶⁹. Este beneficio del rivaroxabán en comparación con la warfarina en las complicaciones renales también se ha observado en otro estudio en práctica clínica no aleatorizado, con reducciones significativas en el riesgo de lesión renal aguda y enfermedad renal terminal o diálisis (figura 2)⁷⁰.

DISCUSIÓN

La DM y la ERC son 2 enfermedades muy frecuentes en nuestro medio, con una prevalencia creciente, y cuya asociación con la FA, por múltiples mecanismos, es evidente. Las 3 entidades, además de su no poco frecuente concomitancia, tienen un efecto sinérgico a la hora de determinar el riesgo cardioembólico total individual. No solo es que haya un mayor riesgo de FA, sino que además el riesgo de ictus se encuentra marcadamente elevado cuando coexisten estas entidades, por lo que la anticoagulación es prioritaria para prevenir el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Ahora bien, tanto en el paciente con DM como con ERC, no solo es importante la prevención del ictus con el tratamiento anticoagulante, sino que habría que buscar beneficios adicionales más allá de la prevención de las complicaciones

Tabla 5

Efectividad y seguridad de los ACOD frente a la warfarina en el deterioro de la función renal de pacientes con fibrilación auricular no valvular diabéticos y no diabéticos en un estudio no aleatorizado de la práctica clínica

	RRR (rivaroxabán frente a warfarina)	HR	IC95%	p
<i>Descenso ≥ 30% del filtrado glomerular</i>				
Apixabán	NA	0,88	0,70-1,10	0,25
Dabigatrán	28%	0,72	0,56-0,93	0,01
Rivaroxabán	27%	0,73	0,62-0,87	< 0,001
<i>Duplicación de la creatinina sérica</i>				
Apixabán	NA	0,80	0,41-1,56	0,51
Dabigatrán	NA	0,64	0,30-1,34	0,24
Rivaroxabán	54%	0,46	0,28-0,75	< 0,01
<i>Lesión renal aguda</i>				
Apixabán	NA	0,84	0,66-1,07	0,16
Dabigatrán	45%	0,55	0,40-0,77	< 0,001
Rivaroxabán	31%	0,69	0,57-0,84	< 0,001

Tabla elaborada con datos de Yao et al.⁶⁹. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable; RRR: reducción relativa del riesgo.

tromboembólicas para optimizar el abordaje de estos pacientes y asegurar una protección integral, máxime cuando algunas estrategias anticoagulantes pueden deteriorar la función renal.

En las últimas guías de DM tanto nacionales como internacionales se propone que el abordaje del diabético se debe realizar de manera integral, no solo buscando el control metabólico (HbA_{1c}), sino sobre todo utilizando los tratamientos con demostrado beneficio en cuanto a la reducción de los eventos CV⁷¹. En este contexto conceptual, la anticoagulación se hace prioritaria para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas²⁴, y en este sentido, la guía europea recomienda el uso de los ACOD para la anticoagulación de pacientes con FA y DM

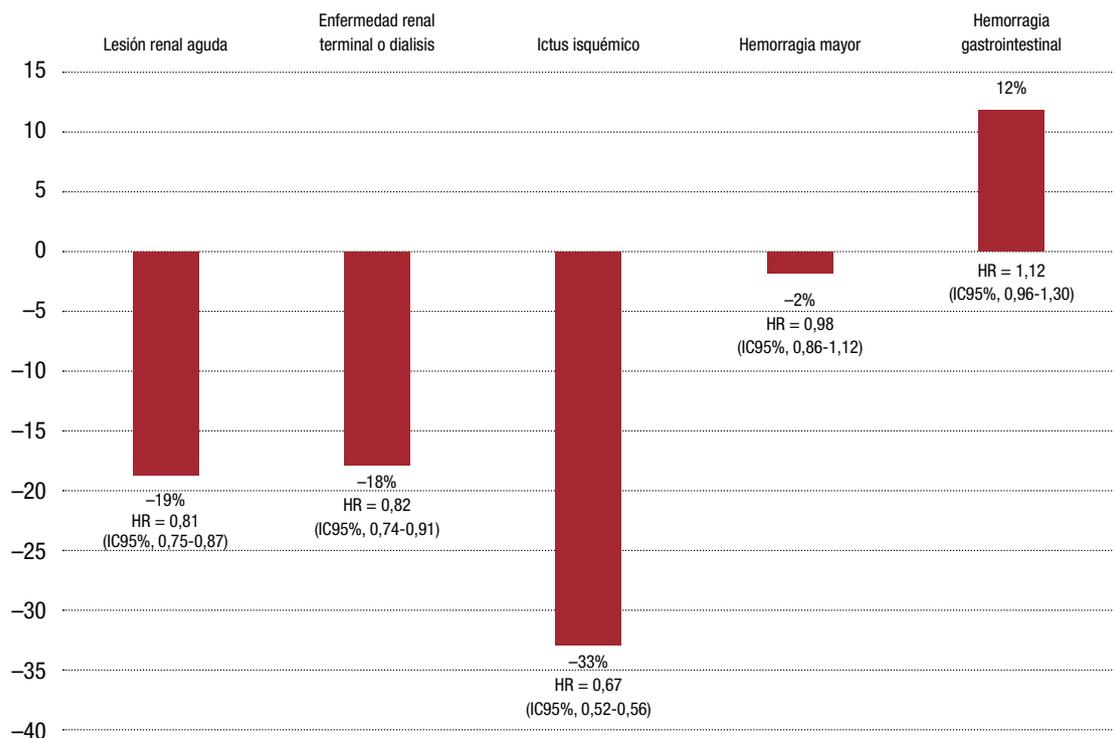


Figura 2. Impacto del rivaroxabán en la función renal, la eficacia y la seguridad en pacientes con fibrilación auricular en un estudio no aleatorizado de la práctica clínica. Tabla elaborada con datos de Coleman et al.⁷⁰. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

con un grado de recomendación máxima (I A)⁷¹. Todos los anticoagulantes se han demostrado útiles en la prevención de las complicaciones tromboembólicas. Ahora bien, con las limitaciones de los estudios analizados, la reducción del 20% en el riesgo de muerte CV observada en el análisis de subgrupos del ROCKET-AF, así como el descenso de MACE observado en algunos estudios de práctica clínica indican un beneficio adicional, si bien son necesarios más estudios para confirmar estos datos. Es importante ser prudentes en la interpretación de los datos observacionales y, a menos que los ensayos clínicos prospectivos confirmen estos hallazgos, la potencial reducción del riesgo renal observada con algunos ACOD continúa siendo especulativa^{55,57,60}.

La ERC aumenta el riesgo tanto de ictus como de hemorragias en el paciente con FA. Aunque los AVK reducen eficazmente el riesgo de ictus en los sujetos con FA, tienen numerosas limitaciones que dificultan su uso en la práctica clínica, y especialmente la nefropatía por warfarina, que implica un mayor deterioro de la función renal que el correspondiente a la edad o las comorbilidades de los pacientes²⁵. En cualquier caso, la disminución de la función renal es común entre los pacientes con FA tratados con cualquier anticoagulante oral. Los ACOD, particularmente el dabigatrán y el rivaroxabán, pueden estar asociados con menores riesgos de eventos renales adversos en comparación con la warfarina⁶⁹.

Ahora bien, a pesar de las ventajas que los ACOD ofrecen frente a los AVK, uno de los problemas que se plantean con los primeros es la dosificación inadecuada, principalmente la infradosificación, lo que se traduce en una menor protección para la prevención de los ictus^{69,72}. Es evidente que la dosificación de los ACOD se debería realizar de acuerdo con la ficha técnica de cada uno de ellos y aplicar las dosis menores solo en los casos indicados²⁴, y no según la percepción del riesgo hemorrágico, ya que, como indican los resultados del estudio PREFER in AF, el riesgo de hemorragia depende más de determinadas características del paciente que del hecho de estar anticoagulado⁷³.

CONCLUSIONES

Existe una estrecha sinergia entre la DM y la ERC con el riesgo de FA no valvular y fenómenos tromboembólicos relacionados con estas 3 entidades, de tal manera que, si bien los pacientes con FA tienen un riesgo incrementado de ictus, este aumenta todavía más cuando coexisten tanto con la DM como con la ERC. No solo es importante reducir el riesgo de ictus en el paciente con FA no valvular, sino que es necesario buscar una protección integral del paciente. En el caso de la DM, reduciendo el riesgo de complicaciones CV, en particular la muerte CV, y en el caso de la ERC, manteniendo su eficacia y su seguridad. Todos los anticoagulantes se han demostrado útiles en la prevención de las complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, la reducción del 20% en el riesgo de muerte CV observada en el análisis de subgrupos del ROCKET-AF en la población diabética, así como el menor riesgo de complicaciones renales en comparación con warfarina indican un beneficio adicional, que es necesario confirmar en estudios específicos.

AGRADECIMIENTOS

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

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Cepeda ha recibido honorarios por asesoría o ponencias de Bayer, Daiichi-Sankyo y BMS-Pfizer. V.I. Arrarte ha recibido honorarios en los últimos años por formación de laboratorios: Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Bristol-Myers Squibb y Boehringer Ingelheim. L. Facila Rubio ha recibido honorarios por asesoría y ponencias de Bayer, Daiichi-Sankyo, BMS-Pfizer y Boehringer Ingelheim. V. Giner Galvañ ha recibido honorarios por actividades formativas y becas para asis-

tencia a diversas reuniones científicas por parte de diversos laboratorios, entre ellos Abbott, Takeda, Bayer y otros. J.L. Górriz ha recibido honorarios por realizar ponencias: Bayer Hispania, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Pfizer. J. Trujillo declara no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>.
- Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 2015;385 Suppl 1:S86.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923-931.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-2581.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.
- Huxley RR, Fillion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56-62.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105:315-318.
- Staszewsky L, Cortesi L, Baviera M, et al. Diabetes mellitus as risk factor for atrial fibrillation hospitalization: Incidence and outcomes over nine years in a region of Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:476-484.
- Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus in hospitalizations for atrial fibrillation in Spain (2004-2013). *Int J Cardiol*. 2016;221:688-694.
- Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010;25:853-858.
- Kalra S, Kishor K, Batra A, Aggarwal S. Atrial fibrillation in diabetes: Need for cardioguard. *J Pak Med Assoc*. 2019;69:437-439.
- Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol*. 2017;2:442-448.
- Barrios C, Pascual J, Otero S, et al. Diabetic nephropathy is an independent factor associated to severe subclinical atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*. 2015;242:37-44.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12:53.
- Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1107-1115.
- Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights. *Front Physiol*. 2019;10:135.
- Şerban RC, Scridon A. Data linking diabetes mellitus and atrial fibrillation-how strong is the evidence? From epidemiology and pathophysiology to therapeutic implications. *Can J Cardiol*. 2018;34:1492-1502.
- Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:210-217.
- Vazzana N, Ranalli P, Cucurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129:371-377.
- Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26:2181-2188.
- Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:269-276.
- Moss AS, Dimitropoulos G, Connolly DL, Lip GYH. Considerations and treatment options for patients with comorbid atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:1101-1114.
- 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.
- Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res*. 2015;4:651-664.
- Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;155:38-47.
- Shroff GR, Stoecker R, Hart A. Non-citramin K-dependent oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with CKD: pragmatic considerations for the clinician. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:717-727.
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32.

29. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-1107.
30. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:349-357.
31. McManus DD, Saczynski JS, Ward JA, et al. The relationship between atrial fibrillation and chronic kidney disease: epidemiologic and pathophysiologic considerations for a dual epidemic. *J Atr Fibrillation*. 2012;5:71-82.
32. Bansal N, Hsu CY, Go AS. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:275-282.
33. Lau YC, Lip GY. Management of atrial fibrillation in patients with kidney disease. *J Atr Fibrillation*. 2014;6:83-90.
34. Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, et al. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2113-2120.
35. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3815-3823.
36. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816-3822.
37. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127:569-574.
38. Barrios V, Escobar C. Renal insufficiency should be included in stroke risk scores. *Kidney Int*. 2013;83:1204-1205.
39. Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*. 2015;8:226-231.
40. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, et al. Elevated risk of stroke among patients with end stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64:603-609.
41. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9:9.
42. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119:1363-1369.
43. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514-525.
44. Shroff GR, Solid CA, Bloomgarden Z, Halperin JL, Herzog CA. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy for non-valvular atrial fibrillation: effect of diabetes. *J Diabetes*. 2017;9:115-122.
45. Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxabán en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen*. 2017;43:222-229.
46. Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129-141.
47. Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat A, et al. Acceso al INR y tiempo para la prescripción de anticoagulantes directos en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K en España. *REC CardioClinics*. 2019. DOI: 10.1016/j.rcc.2019.05.009.
48. Arrarte V. Anticoagulantes de acción directa en la fibrilación auricular. Barreras en la prescripción a pesar de la evidencia. *REC CardioClinics*. 2019. DOI: 10.1016/j.rcc.2019.08.002.
49. 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.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
51. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
53. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
54. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RELY trial. *Int J Cardiol*. 2015;196:127-131.
55. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxabán in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxabán 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.
56. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:86-94.
57. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. 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).
58. Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxabán vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabet Med*. 2018;35:1105-1110.
59. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban versus warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Aug 20. [Epub ahead of print].
60. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2107-2114.
61. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-2604.
62. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-2482.
63. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961-970.
64. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxabán compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-2394.
65. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-2830.
66. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
67. Weir MR, Haskell L, Berger JS, et al. Evaluation of clinical outcomes among nonvalvular atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban or warfarin, stratified by renal function. *Clin Nephrol*. 2018;89:314-329.
68. Fordyce CB, Hellkamp AS, Likhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47.
69. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632.
70. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a US MarketScan claims database analysis. *Clin Appl Thromb Haemost*. 2019;25:1076029619868535.
71. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
72. 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.
73. 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).