

# Anticoagulantes directos en pacientes con fibrilación auricular. De los ensayos clínicos a los registros del mundo real

José R. González-Juanatey<sup>1</sup> & Dra. Belén Álvarez Álvarez<sup>2</sup>

1. Jefe del servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España. Profesor de Cardiología de la Universidad de Santiago Compostela, A Coruña. España
2. Médico Adjunto. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España.

Recibido 24 de agosto de 2017. Aceptado 26 de setiembre de 2017.

L.CAM.MKT.08.2017.0695

## RESUMEN

Los resultados de los ensayos clínicos con los anticoagulantes directos en pacientes con fibrilación auricular demuestra mayor eficacia en la prevención del ictus versus warfarina. Las guías de práctica clínica recomiendan que estos fármacos deberían preferirse a los antagonistas de la vitamina K para anticoagular los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

**Palabras claves:** fibrilación auricular, anticoagulación, registros mundo real.

## ABSTRACT

### Direct anticoagulants in patients with atrial fibrillation. From clinical trials to real-world records

The results of clinical trials with direct anticoagulants in patients with atrial fibrillation show greater efficacy in the prevention of stroke versus warfarin. Clinical practice guidelines recommend that these drugs should be preferred to vitamin K antagonists to anticoagulate patients with non-valvular atrial fibrillation.

**Key words:** atrial fibrillation, anticoagulation, real world records.

La evidencia científica deriva en gran parte de los resultados de los ensayos clínicos randomizados cuyos resultados tienen el máximo impacto, con los meta-análisis, en la recomendación de las guías de práctica clínica. Sin embargo, dichos estudios tienen de forma habitual un conjunto de criterios de inclusión y exclusión que obligan a tener una cierta cautela a la hora de extrapolar sus resultados a los pacientes del mundo real que de forma habitual suelen ser de mayor edad y presentar un mayor número de comorbilidades que podrían limitar, o en algunos casos amplificar los resultados observados en los ensayos clínicos controlados.

## ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA. LOS ENSAYOS CLÍNICOS

De forma global los resultados de los cuatro grandes ensayos clínicos llevados a cabo con anticoagulantes directos (ACODs: Dabigatran<sup>1</sup>, Rivaroxaban<sup>2</sup>, Apixaban<sup>3</sup> y Edoxaban<sup>4</sup>) en pacientes con fibrilación auricular (FA) indican que en comparación con los antagonistas de la vitamina K, en concreto warfarina, dichos compuestos muestran una mayor eficacia en la prevención del ictus y una menor incidencia de sangrado grave, en particular su forma mas grave, la hemorragia intracerebral.

**Figura 1**  
Eficacia y seguridad de los ACOD en FAN<sup>5</sup>

**Meta-analysis of 12 phase II-III RCTs (N=54875): 3 DABI, 4 RIVA, 2 APIXA, 3 EDOX**

Parameter	RR (95% CI)	ARR	NNT
Stroke or SEE	0.77 (0.70-0.86)	0.73%	137
Intracranial bleeding	0.46 (0.39-0.56)	0.71%	141
Major bleeding	0.86 (0.80-0.93)	0.64%	157
All-cause mortality	0.89 (0.83-0.96)	0.41%	244
CV mortality	0.89 (0.82-0.98)	0.20%	500
Ischemic stroke	0.92 (0.81-1.02)	0.22%	
Myocardial infarction	0.99 (0.85-1.15)		

**NOACs reduced overall and CV mortality, stroke and SE, and major and intracranial bleeding compared with warfarin.**

ARR: absolute risk reduction. SEE: systemic embolic events.

Dentali et al. *Circulation* 2012;216:2381-2391.

La Figura 1 muestra los resultados de un meta-análisis que incluye 14 ensayos clínicos randomizados con este grupo de fármacos<sup>5</sup>. Estos resultados, relativamente homogéneos entre el conjunto de los ACODs, constituye el principal argumento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica que indican que estos compuestos se preferirán ante los antagonistas de la vitamina K para la prevención del embolismo en pacientes con FA. Por otro lado, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos (el estudio ROCKET<sup>2</sup> con Rivaroxaban aleatorizó a pacientes con un mayor riesgo embólico y una elevada proporción con ictus previo en relación a los demás ensayos clínicos) dificulta las comparaciones entre ellos.

Sin embargo, como hemos mencionado, han existido reticencias a la hora de generalizar dichos resultados al conjunto de la población de pacientes con FA. Los resultados de registros del “mundo real” son de gran ayuda a la hora de confirmar en práctica clínica las conclusiones de los ensayos clínicos y nos ayudan a una mejor definición del perfil de pacientes que muestran un mayor o menor beneficio así como las precauciones que debemos tener en cuenta para minimizar sus posibles riesgos.

**Anticoagulantes de Acción Directa.  
Los Registros del “Mundo Real”**

En los últimos cinco años disponemos de una amplia evidencia sobre la eficacia y seguridad de los ACODs (Dabigatran, Rivaroxaba y Apixaban; hasta la actualidad los resultados con Edoxaban son muy escasos) en pacientes del “mundo real”. De forma global muestran una eficacia en términos de prevención del ictus que suele superar a la observada en los ensayos clínicos o una seguridad al menos superponible

destacando la extraordinaria reducción del riesgo de hemorragia intracraneal. En términos de “beneficio clínico neto” (integrando beneficios y riesgos) los ACODs muestran un mejor perfil que los antagonistas de la vitamina K.

Como ya hemos comentado, los pacientes incluidos en ROCKET mostraban un perfil de riesgo embólico y hemorrágico mayor que los aleatorizados en los demás grandes ensayos clínicos con ACODs, hecho que podría tener una cierta influencia en los resultados observados. Los registros del “mundo real” con Rivaroxaban (Xantus<sup>6</sup>, Dresden NOAC<sup>7</sup>, etc) parecen confirmar esta observación ya que en cohortes de pacientes con un perfil de riesgo similar el riesgo de sangrado gastrointestinal mayor fue significativamente menor al observado en el ensayo clínico y muy similar al descrito para Apixaban (0.9 y 0.8%/año, respectivamente). Por tanto, los registros del mundo real son de gran ayuda para una mejor definición de los grupos de pacientes en los que puedan optimizarse beneficios y riesgos en particular con las nuevas modalidades terapéuticas.

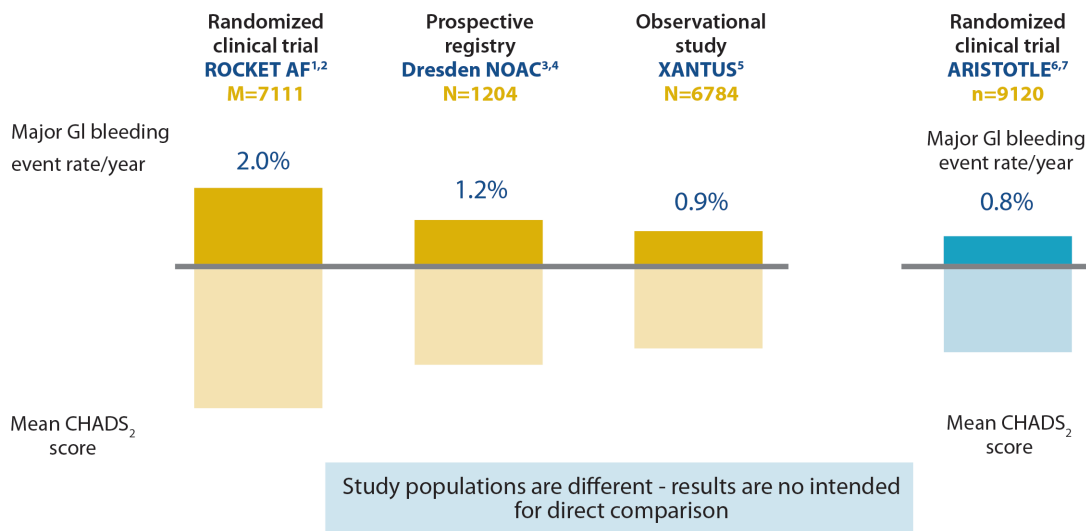
En esta línea, el Registro XANTUS<sup>6</sup> aporta datos de interés no solo sobre la seguridad sino también sobre la eficacia del tratamiento con Rivaroxaban en pacientes del mundo real con FA, con un CHADS2 medio de 2.0 y alrededor de un 20% con antecedente de ictus. Los episodios de ictus/embolismo sistémico observados fueron la mitad que los del estudio ROCKET en los que el CHADS2 medio era de 3.5 y un 55% de pacientes habían presentado un ictus. Resultados similares a los observados en el registro REVISIT-US<sup>8</sup> con este mismo compuesto y similares a los observados con otros ACODs.

Podemos concluir que los resultados de registros del “mundo real” con ACODs al menos reproducen los observados en los grandes ensayos clínicos con estos fármacos e incluso en muchos de ellos el beneficio clínico neto podría ser

Anticoagulantes directos en pacientes con fibrilación auricular. De los ensayos clínicos a los registros del mundo real  
José R. González-Juanatey & Dra. Belén Álvarez Álvarez



**Figura 2**  
Riesgo de sangrado gastrointestinal mayor en ensayos clínicos y registros.



significativamente mayor. Estos resultados deberían hacernos reflexionar sobre las indicaciones de estos compuestos en práctica clínica habitual.

Como ya comentamos las Guías de práctica clínica recomiendan que estos fármacos deberían preferirse a los antagonistas de la vitamina K para la anticoagulación de pacientes con FA no valvular. En casos de que debido a limitaciones en la financiación por los sistema de salud o imposibilidad de los pacientes para asumir el coste debemos destacar que los pacientes con mal control del INR, aquellos que presenten un alto riesgo de sangrado como son los ancianos o pacientes con comorbilidades, pacientes con FA de reciente diagnóstico en los que el retraso en lograr un buen nivel de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K podría asociarse a un significativo riesgo de embolismo e incluso sangrado, pacientes con dificultades para el acceso a un buen control del INR, etc deberían considerarse grupos de pacientes prioritarios para el empleo de ACODs.

## REFERENCIAS

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. *et al.* Dabigatran versus Warfarina in patients with non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12):1139-51.
2. Patel M. R., Mahaffey K.W., Garg J. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarina in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883-891.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. *et al.* Apixaban versus Warfarina in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981-992.
4. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. *et al.* Edoxaban versus Warfarina in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.
5. Dentali F., Riva N., Crowther M., Turpie A.G. *et al.* Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation.* 2012; 126(20): 2381-2391.
6. Camm J., 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.* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
7. Beyer-Westendorf J. *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014; 124(6):955-962.
8. Coleman C.I. *et al.* Real-World evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: [http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx).