

# Los anticoagulantes orales directos no serían de primera elección en pacientes frágiles con fibrilación auricular, según los resultados de un nuevo ensayo clínico realizado en «condiciones reales»

Señor editor:

La revista *Circulation* publicó recientemente un ensayo clínico (EC) realizado con personas ancianas frágiles con fibrilación auricular (FA) en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) en donde se estudia la seguridad del cambio a anticoagulantes orales directos (ACOD)<sup>1</sup>.

El estudio es pertinente porque se desconoce si los resultados de los EC pivotaes en los que se estableció la superioridad de los ACOD en pacientes con FA se podrían extrapolar a pacientes más frágiles (polimedicados, con mayor comorbilidad, deterioro cognitivo o dependencia)<sup>2-6</sup>.

Esta falta de información podría estar contribuyendo a que en España la proporción de pacientes con FA que reciben ACOD sea menor que la media europea (56% frente al 80%)<sup>7</sup>. Además, en nuestro caso, otro factor limitante ha sido sin duda sus indicaciones de uso autorizadas más restrictivas<sup>8</sup>. Tampoco se debe olvidar que hace unos años se generó cierta polémica al conocerse algunas falsedades y errores metodológicos de algunos estudios pivotaes que podrían cuestionar la validez global de sus resultados<sup>9</sup>. Esta polémica se ha reactivado recientemente tras la demanda de la revista *Lancet* contra otro estudio pivotal (el RECORD4) realizado con rivaroxabán para la prevención del tromboembolismo tras la cirugía de prótesis de rodilla<sup>10</sup>.

Pero, además, y según indican los propios autores, algunos datos de estudios observacionales llevados a cabo específicamente en población frágil con FA cuestionan los resultados de los estudios pivotaes.

En cuanto a la metodología, se trata de un EC multicéntrico, abierto, «pragmático» (hecho en condiciones similares a la práctica clínica), realizado en Holanda con financiación pública y de varios laboratorios farmacéuticos.

Se incluyeron pacientes  $\geq 75$  años con FA en tratamiento con AVK (acenocumarol o fenprocumon) y fragilidad (puntuación  $\geq 3$  según la escala Groningen Frailty Indicator, rango: 0-15).

Los criterios de exclusión fueron: FA valvular, filtrado glomerular  $< 30$  mL/min, participación en algún otro EC o falta de disposición o de capacidad para decidir participar en el estudio.

El cambio de AVK a ACOD se hizo cuando el International Normalized Ratio (INR) tras la suspensión de la AVK era  $< 1,3$ , ya que se comprobó que si era  $< 2$  se producía un incremento precoz de las hemorragias.

El tipo de ACOD seleccionado, la dosis y su ajuste quedaban a discreción del médico colaborador.

La variable principal fue la aparición de complicación hemorrágica mayor o no mayor, pero relevante.

Como variables secundarias figuraban la mortalidad total de cualquier causa, la complicación hemorrágica mayor, la complicación hemorrágica no mayor, pero relevante aislada y los episodios tromboembólicos (ictus, accidente isquémico transitorio y tromboembolismo vascular periférico).

El análisis se hizo por intención de tratar.

En cuanto a los resultados, se aleatorizaron 1.330 pacientes en tratamiento con AVK por FA, de los cuales 7 se excluyeron inmediatamente por aparición de nuevas contraindicaciones. De ellos, 662 pacientes fueron cambiados a ACOD y 661 continuaron con AVK más controles de INR. De los asignados al grupo ACOD, el 3,3% permanecieron en el grupo AVK, el 8,6% en el de dabigatrán, el 50,2% en el de rivaroxabán, el 17,4% en el de apixabán y el 16,5% en el de edoxabán.

El seguimiento medio fue de 344 días, pero se interrumpió el estudio antes del tiempo preespecificado al detectarse diferencias claramente significativas a favor del brazo AVK.

La edad media fue de 83 años (desviación estándar [DE]: 5,1) y la puntuación mediana de la fragilidad fue de 4.

La incidencia de hemorragias totales (mayores o relevantes) fue mayor en el grupo ACOD (15,3%, n: 101) que en el grupo de AVK (9,4%, n: 62) (*hazard ratio* [HR]: 1,69; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,23-2,32). Este incremento se dio a costa de un mayor riesgo de hemorragias relevantes (HR: 1,77; IC 95%: 1,24-2,52), pero no de hemorragias mayores (HR: 1,52; IC 95%: 0,81-2,87).

El análisis de sensibilidad mostró un riesgo similar de hemorragias totales en los primeros 100 días de seguimiento (HR: 1,17; IC 95%:



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

0,70-1,96), pero claramente superior con los ACOD entre los días 100-365 (HR: 2,10; IC 95%: 1,40-3,16).

El riesgo de hemorragia de cualquier tipo fue superior para rivaroxabán y apixabán, pero similar con dabigatrán (HR: 1,52; IC 95%: 0,68-3,38), y sobre todo con edoxabán (HR: 1,10; IC 95%: 0,67-2,13).

Sobre el riesgo de episodios tromboembólicos de cualquier localización el riesgo fue bajo, pero similar en ambos grupos (2,4% frente a 2,0%, HR: 1,26; IC 95%: 0,60-2,61), así como la mortalidad total (6,7% frente a 7,0%, HR: 0,96; IC 95%: 0,64-1,45).

El análisis completo se repitió incluyendo a los siete pacientes que habían sido excluidos tras la aleatorización y se obtuvieron los mismos resultados.

Los resultados del estudio podrían resumirse como sigue: en los pacientes frágiles con FA, el cambio de AVK a ACOD se asocia a un mayor riesgo de hemorragias, al menos las relevantes. A destacar que estos pacientes tienen una edad mucho más avanzada que los incluidos en los estudios pivotaes (83 frente a 73 años); sin embargo, en este caso la edad actúa como una variable de confusión, de tal modo que, a mayor edad, mayor fragilidad, aunque la variable edad no está incluida en el cuestionario GFI utilizado.

Otro aspecto que apoya la consistencia de los resultados es que el IC se estrecha cuando aumenta la fragilidad, al pasar de un GFI de 3 a 4.

La incidencia de tromboembolismo fue baja, aunque similar en ambos grupos, algo que ya se sabía que ocurría en los estudios pivotaes (tabla 1).

El estudio no parece tener importantes limitaciones metodológicas, más allá de que se trate de un estudio abierto, lo cual podría llevar a que los pacientes con AVK fuesen considerados de entrada más frágiles y en ellos se extremasen los cuidados y los controles médicos. Tampoco es descartable que en ellos se tenga más precaución con el uso de medicamentos que pueden agravar la fragilidad o interactuar con los anticoagulantes, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (ISRN). No obstante, se debe considerar que los estudios pivotaes eran abiertos para el grupo AVK.

El enfoque pragmático utilizado es una de las novedades del estudio, y se expresa en el instrumento elegido para medir la fragilidad, el GFI, que parece más adecuado que los habitualmente utilizados.

Tabla 1. Estudios pivotaes de los anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular

MEDICAMENTO	ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS/LAS PACIENTES	RESULTADOS RESPECTO A AVK	PROBLEMA DE CALIDAD/ALERTAS
<b>Dabigatrán</b> Pradaxa® (110-150 mg/12 h)	<b>RELY</b> NEJM 2009	-N: 18.113 pacientes con FA -Edad media: 71 años (FA y riesgo de ictus) Ictus/AIT previo: 19-20%, IMA previo 16%, IC: 32%, DM: 23% -Reducción de dosis si > 80 años o FG 30-50 mL/min -Exclusión: FG < 30 -En tto. previo con AVK: 50%	-150 mg/12 h: Ictus/embolia: menor riesgo Hemorragias mayores: similar -110 mg/12 h: Ictus/embolia: riesgo similar Hemorragias mayores: menor riesgo -Mortalidad total 110-150 mg similar respecto a AVK	-Alerta AEMPS 2011: riesgo de hemorragia en IRC -Alerta AEMPS 2012: contraindicación en prótesis valvular -Problemas estudio RELY: mayor riesgo real de sangrado -Brazo ACOD ciego/brazo AVK no ciego
<b>Rivaroxabán</b> Xarelto® (20 mg/24 h)	<b>ROCKET</b> NEJM 2011	-N: 14.264 pacientes con FA -Edad media 73 años (> 80 años: 38%) -Ictus/AIT previo: 54%, IC: 62%, IMA: 16%, DM: 40 % -Reducción de dosis si FG 30-50 mL/min -En tto. previo con AVK: 62%	-Ictus/embolia: similar riesgo -Hemorragia mayor: similar riesgo -Hemorragia intracraneal: menor riesgo -Mortalidad total: similar	-Problemas estudio ROCKET: coagulómetro mal calibrado -Alerta AEMPS 5/2019 (extensiva a todos los NACO) riesgo de trombosis en pacientes con SAF
<b>Apixabán</b> Eliquis® (5 mg/12 h)	<b>ARISTOTLE</b> NEJM 2011	-N: 18.201 pacientes con FA -Edad media: 70 años (> 75: 31%) -Ictus previo: 19%, IC: 35%, DM: 25%, IMA previo: 14% -Reducción de dosis si > 80 años o FG 15-30 mL/min -En tto. previo con AVK: 57%	-Ictus/embolia: menor riesgo -Hemorragia mayor: menor riesgo -Mortalidad total: menor	- Problemas estudio ARISTOTLE: datos falsificados
<b>Edoxabán</b> Lixiana® (30-60 mg/24 h)	<b>ENGAGE</b> NEJM 2013	-N: 21.105 pacientes con FA -Edad media: 72 años (> 75: 40%) -Ictus: 28%, IC: 57%, DM: 35% -En tto. previo con AVK: 59% -En IRC (FG: 15-50) 30 mg/24 h	-Ictus/embolia: similar riesgo -Hemorragia mayor: menor riesgo -Mortalidad total: similar a dosis altas, menor a dosis bajas	-FDA: dudas en pacientes con FR normal
Metanálisis	<b>RUFDF et al.</b> Lancet 2014	-Combina los cuatro estudios previos	-Ictus isquémico: riesgo similar -Ictus hemorrágico: riesgo menor -Hemorragias mayores: sin diferencias (HR: 0.86 IC95: 0.86-1.0) -Hemorragias cerebrales: menor riesgo Hemorragias GI: mayor riesgo -Mortalidad total: menor riesgo	Hemorragias: globalmente sin diferencia significativa, frente AVK, sobre todo por la acción neutra de dabigatrán y rivaroxabán Apixabán y edoxabán tendrían mejor perfil

AIT: accidente isquémico transtorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; FR: función renal; GI: gastrointestinales; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; IMA: infarto aódeo de miocardio; N: número; SAF: síndrome antifosfolioido; tto.: tratamiento.

Los criterios de selección posiblemente hayan descartado a pacientes muy frágiles (mediana del GFI de 4, en una escala de 0 a 15), por lo que la medida de resultados posiblemente resulte conservadora.

A la espera de las inevitables críticas al estudio, sus resultados obligan a seguir siendo prudentes en el cambio de AVK a ACOD en pacientes frágiles. En cualquier caso, sus resultados refuerzan la importancia de tener en cuenta la fragilidad para la toma de decisiones clínicas<sup>11</sup>.

La comodidad del uso de los ACOD, tanto para pacientes y familiares como para las/los sanitarios que con frecuencia deben desplazarse periódicamente al domicilio para determinar el INR no parecen justificar, actualmente, los beneficios clínicos del cambio en pacientes frágiles.

Se desconoce si estos mismos resultados se replicarían en pacientes nove, es decir en aquellos en los que se indica la anticoagulación *de novo*, porque el estudio no los incluye. Aunque, se debe tener en cuenta que todos los pacientes con FA que inician la anticoagulación con el paso del tiempo desarrollarán fragilidad.

**Ermengol Sempere Verdú<sup>a</sup>, Miguel Ángel Hernández Rodríguez<sup>a</sup>, Isabel Barrio Díez<sup>a</sup> y Óscar Esteban Jiménez<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo Utilización de Fármacos de la semFYC

Correo electrónico:

Ermengol Sempere Verdú. meresempere@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joosten I, Van Door S, Van de Ven PM, Höhler BTG, Nierman MC, Koek HLM, et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. [Internet]. 2023. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485. Online ahead of print. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Camm AJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al, and the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365: 883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Once-daily edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
7. SEMFYC. Once sociedades científicas y asociaciones de pacientes exigen la libre prescripción de ACOD en España «de forma urgente». [Internet]. SemFYC, nota de prensa 2/3/2023. [citado: 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.semfyce.org/prensa/once-sociedades-cientificas-y-asociaciones-de-pacientes-exigen-la-libre-prescripcion-de-acod-en-espana-de-forma-urgente/>
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico. [Internet]. 21 de noviembre de 2016. [Citado: 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
9. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular Irregularidades y lagunas en su autorización. BITN. [Internet]. 2016 [citado: 20 de septiembre de 2023]; 24(1). Disponible en: [http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-FF09C3D1D457/350056/Bit\\_v24n1.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-FF09C3D1D457/350056/Bit_v24n1.pdf)
10. Demasi M. Rivaroxaban: Lancet opens investigation into anticlotting drug trial after BMJ report. *BMJ*. 2022;379:o3071.
11. Acosta-Benito MA, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo Multidisciplinar. *At Primaria*. 2022;54:102395.