

Los nuevos anticoagulantes orales presentan mejor relación riesgo–beneficio que la warfarina para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular

New anticoagulants have better risk-benefit profile than warfarin for the prevention of embolic events in patients with atrial fibrillation

Ruff CT y col. Lancet 2014;383:955–62.

Objetivos

Comparar la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (NAO) con la warfarina en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular (FA).

Diseño

Meta-análisis pre-especificado de ensayos aleatorizados fase III que evaluaron la comparación en estudio.

Fuente de datos

Búsqueda en Medline y ClinicalTrials.gov desde el 1 de Enero de 2009 al 19 de Noviembre de 2013.

Selección de estudios

Se seleccionaron estudios controlados aleatorizados, doble ciego, en fase III que compararan los NOA (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) con la warfarina en pacientes con FA y que reportaran resultados sobre seguridad y eficacia. Se incluyeron los siguientes cuatro ensayos: RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF–TIMI 48.

Extracción de datos

Los resultados principales fueron: accidentes cerebrovasculares (ACV) y eventos embólicos sistémicos, ACV isquémico, ACV hemorrágico, mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, hemorragia grave, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal. Se calcularon los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para cada resultado. Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si las diferencias en las características del paciente y en los ensayos afectaban los resultados.

Resultados principales

Se incluyeron 71.683 pacientes de los cuales 42.411 recibieron NAO y 29.272 warfarina. En la tabla 1 se muestran los resultados de eficacia y seguridad obtenidos del meta-análisis. No se observaron diferencias significativas entre subgrupos, salvo en el subgrupo con tiempo en rango de anticoagulación menor al 66% en los que los NAO, en relación a la warfarina, presentaron marcada reducción de eventos hemorrágicos. El subgrupo de pacientes con bajas dosis de NAO presentó mejor perfil de seguridad en relación a las hemorragias, pero una menor protección en los ACV isquémicos sin impacto en la mortalidad, por la menor tasa de ACV hemorrágicos.

Tabla 1: resultados principales por grupo

	Desenlaces	NAO (n/N)	Warfarina (n/N)	RR (IC 95%)	P
Eficacia	ACV isquémico	65/29.292	665/29.292	0,92 (0,83 a 1,02)	0,1
	ACV hemorrágico	130/29.292	130/29.292	0,49 (0,38 a 0,64)	0,0001
	Infarto de miocardio	413/29.292	413/29.292	0,97 (0,78 a 1,20)	0,77
	Mortalidad globalE	2022/29.292	2022/29.292	0,90 (0,85 a 0,95)	0,0003
Seguridad	Hemorragia intracraneal	204/29.287	204/29.287	0,48 (0,39 a 0,59)	0,0001
	Hemorragia digestiva	751/29.287	751/29.287	1,25 (1,01 a 1,55)	0,043

NAO: nuevos anticoagulantes orales; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Comentario

La anticoagulación en la FA previene la formación de trombos intracardíacos y el desarrollo de fenómenos embólicos. Históricamente, los anticoagulantes dicumarínicos fueron la única alternativa terapéutica durante muchas décadas. Los inconvenientes relacionados al uso de los mismos radican en la interacción con alimentos y fármacos; y la marcada variabilidad en las concentraciones plasmáticas, requiriendo mediciones de efecto seriadas a nivel sanguíneo para establecer el rango de anticoagulación adecuado. Los NAO son drogas con una biodisponibilidad oral más estable y predecible, que no necesitan controles para determinar su efecto. Además, presentan menos interacciones con alimentos y fármacos¹. Los NAO no disponen de antídoto, en casos de hemorragias, como los anticoagulantes dicumarínicos; sin embargo, en los trabajos aleatorizados eso no se asoció a mayor morbilidad y mortalidad e inclusive fue menor². Actualmente, se están desarrollando antídotos con buenos resultados que, en poco tiempo, estarán disponibles para su uso. Otra cuestión, es que los estudios con NAO se realizaron en pacientes con FA no valvular, entendiéndose por “no valvular” la ausencia de válvulas mecánicas, en algunos casos biológicas y plásticas o de estenosis mitrales de grado moderado o severo. Un

solo estudio publicado (RE-ALIGN[®]) evaluó el dabigatrán en pacientes con válvulas mecánicas en posición aórtica, el cual tuvo que detenerse por la mayor incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos en el grupo con dabigatrán. Hay que tener en cuenta que el dabigatrán es un antitrombótico a diferencia de los demás que son anti factor Xa⁴. Se espera que pronto estén disponibles los resultados de las investigaciones en curso sobre el uso de estos últimos en pacientes con enfermedad valvular.

Conclusiones del comentarador

Indudablemente, el uso de los NAO es ya una herramienta más en la práctica médica que irá reemplazando a los anticoagulantes dicumarínicos en casi todas las poblaciones. En nuestro medio la principal limitante para su uso es el elevado costo. Sin embargo, al momento de considerar el costo, hay que contemplar el gasto que implica tener que viajar cada 15 días al hospital para extraerse sangre, las visitas al hematólogo, lidiar con el tiempo de espera, la demora en los turnos y el ajuste de dosis, sobretodo en pacientes activos laboralmente, en quienes el tiempo es muy importante.

Sebastián Maldonado [Médico cardiólogo especialista en electrofisiología - Hospital Nacional J.P. Garrahan y Hospital Italiano de Buenos Aires. docseba79@hotmail.com]

Maldonado S. Los nuevos anticoagulantes orales presentan mejor relación riesgo–beneficio que la warfarina para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular. Evid Act Pract Ambul 2016;19(4):110. Comentario de: 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: 955–62.PMID: 24315724.

Referencia

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, y col and the .European Heart Rhythm Association, and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31: 2369–429.
2. Hughes M, Lip GY, and the Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, y col. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.
4. Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost 2008; 99: 295–304.