

# ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACOD) EN NUEVAS INDICACIONES... ¿DE MAL EN PEOR?

**OBJETIVO** Evaluar los resultados de los ensayos clínicos con anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en otras indicaciones diferentes a fibrilación auricular no valvular y cirugía de remplazo de cadera o rodilla. **CONCLUSIONES** El rivaroxabán presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos que la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido y el ensayo tuvo que suspenderse. También se han suspendido anticipadamente otros tres ensayos clínicos: uno por aumento de la mortalidad en el grupo rivaroxabán respecto a clopidogrel en reemplazo valvular aórtico transcatheter; el segundo, por una relación beneficio-riesgo desfavorable respecto al AAS en la prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido; el tercero, por un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado con dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Los resultados de los ACODs han sido más bien decepcionantes en enfermedad cardiovascular estable; síndrome coronario agudo; pacientes con insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria; pacientes hospitalizados por patología médica aguda; cirugía ortopédica menor y en prevención del tromboembolismo en pacientes oncológicos. **Los antagonistas de la vitamina K deberían ser siempre la primera opción de tratamiento. Los ACODs deberían restringirse a los casos en que los antagonistas de la vitamina K estén contraindicados, no se toleren, o no sea posible mantener unos niveles de INR dentro del rango terapéutico.**

JUAN ERVITI | LUIS CARLOS SAIZ | LEIRE LEACHE | MARTA GUTIÉRREZ  
Sección de Innovación y Organización. SNS-O

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ\*

Cardiólogo. Miembro del Comité de Redacción del BIT Navarra.

## Índice

[Introducción](#)

[Método](#)

[Resultados](#)

- > Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas
- > Rivaroxabán frente a warfarina en pacientes de alto riesgo con Síndrome Antifosfolípido
- > Rivaroxabán frente a antiagregantes plaquetarios en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatheter
- > Prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido
- > Dabigatrán en la prevención de ictus recurrente tras ictus tromboembólico
- > Prevención del tromboembolismo en pacientes hospitalizados por patología médica aguda: el caso curioso de rivaroxabán y betrixabán
- > Rivaroxabán en la prevención del tromboembolismo después de la hospitalización por patología médica aguda
- > Rivaroxabán en pacientes con insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria
- > Rivaroxabán en pacientes con síndrome coronario agudo reciente
- > Rivaroxabán en pacientes con o sin AAS en enfermedad cardiovascular estable
- > Pacientes oncológicos y tromboembolismo
- > Pacientes sometidos a cirugía ortopédica menor

[Reflexiones finales](#)

[Conclusiones](#)

[Bibliografía](#)

## Introducción

En el año 2011, BIT Navarra publicó un artículo titulado *¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular?*<sup>1</sup>. En este artículo se concluía que, "no está justificado sustituir el tratamiento anticoagulante oral actual por los nuevos fármacos anticoagulantes en aquellos pacientes que toleran bien el tratamiento convencional y sus controles son estables". También subrayaba que "se necesitan ensayos independientes para definir con precisión el papel de los nuevos fármacos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y la indicación precisa de cada uno de ellos".

Cinco años después, en 2016, BIT Navarra publicó un artículo titulado *Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización*<sup>2</sup>. En esta ocasión las conclusiones destacaban que "los ensayos clínicos pivotaes que dieron pie a la comercialización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en fibrilación auricular cuentan con numerosas irregularidades, incluidas la ocultación y falsificación de datos". También se decía que "no tenemos información fiable de la relación beneficio-riesgo de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán frente a warfarina en fibrilación auricular". Por último, se mencionaba que las agencias reguladoras habían hecho caso omiso de muchos problemas e irregularidades detectadas y se ponía de manifiesto la necesidad de hacer públicos los datos completos de los ensayos clínicos, garantizando la transparencia y el acceso a información veraz, lo que facilitaría a los pacientes el mejor tratamiento para su enfermedad.

Este artículo suscitó la reacción de cinco sociedades científicas, cuya carta de protesta está disponible en el sitio web de Bit Navarra junto a la respuesta del autor a la misma. Lo cierto es que el contenido de este artículo sigue estando vigente a día de hoy y la controversia sobre la verdadera utilidad de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) se mantiene más viva que nunca.

Hasta ese momento, los nuevos anticoagulantes orales se estaban utilizando en la profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular y aquellos sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla. También se ha estudiado, especialmente a partir de entonces, el potencial uso de estos fármacos en otras indicaciones.

El objetivo de este artículo es evaluar los resultados de los ensayos clínicos en los que se utilizan los nuevos anticoagulantes orales en otras indicaciones o situaciones clínicas distintas a las anteriormente mencionadas.

## Método

Se realizó una búsqueda en Medline actualizada a fecha 31/03/2020 de todos los ensayos clínicos realizados en indicaciones diferentes a la profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular y aquellos sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla. El comparador podía ser cualquier anticoagulante, antiagregante o placebo. Además, se buscó en los registros de la FDA y EMA la información pública complementaria sobre los ensayos identificados.

## Resultados

A continuación se muestra en la [tabla 1](#) la relación de ensayos identificados con ACODs en otras indicaciones diferentes a la profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular o tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Estos ensayos serán objeto de discusión en el presente artículo.

### Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

En 2013 se publicaron los resultados del estudio en fase II RE-ALIGN<sup>3</sup> que, comparaba en pacientes con prótesis valvular cardíaca, la administración de dabigatrán (150, 220 o 300 mg, dos veces al día) frente a warfarina (rango objetivo de INR entre 2 y 3,5). En cuanto a los pacientes incluidos, o bien habían recibido recientemente una prótesis valvular o se les había implantado más de tres meses antes de ser incorporados al estudio. La variable principal estaba enfocada al conocimiento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, si bien entre las variables secundarias se estimaban resultados clínicos tales como la incidencia de ictus o accidente isquémico transitorio, embolismo sistémico, trombosis valvular, sangrado, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio y muerte. El ensayo fue interrumpido prematuramente después de incluir a 252 pacientes de los 405 inicialmente previstos, a causa de un exceso de eventos tromboembólicos y sangrado en los pacientes del grupo con dabigatrán ([tabla 2](#)).



**Tabla 1.** Relación de ensayos clínicos con ACODs identificados.

Indicación	Ensayo	Seguimiento	ACOD	Comparador
Dabigatrán en pacientes con prótesis valvulares cardiacas	RE-ALIGN	12 semanas	Dabigatrán	Warfarina
Rivaroxabán en pacientes de alto riesgo con Síndrome Antifosfolípido	TRAPS	569 días (mediana)	Rivaroxabán	Warfarina
Rivaroxabán en Síndrome Antifosfolípido: ensayo aleatorizado de no inferioridad	SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO	3 años	Rivaroxabán	Acenocumarol
Rivaroxabán en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter	GALILEO	17 meses (mediana)	Rivaroxabán	Clopidogrel / AAS
Rivaroxabán en prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido	NAVIGATE ESUS	11 meses (mediana)	Rivaroxabán	AAS
Dabigatrán en prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido	RE-SPECT ESUS	19 meses (mediana)	Dabigatrán	AAS
Dabigatrán en la prevención de ictus recurrente tras ictus tromboembólico	RE-SPECT CVT	24 semanas	Dabigatrán	Warfarina
Rivaroxabán en pacientes hospitalizados por una patología médica aguda	MAGELLAN	25 días	Rivaroxabán	Enoxaparina
Betrixabán en pacientes hospitalizados por una patología médica aguda	APEX	42 días	Betrixabán	Enoxaparina
Rivaroxabán en pacientes tras hospitalización por patología médica aguda	MARINER	45 días	Rivaroxabán	Placebo
Rivaroxabán en pacientes con insuficiencia cardiaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria	COMMANDER-HF	21 meses (mediana)	Rivaroxabán	Placebo
Rivaroxabán en pacientes con síndrome coronario agudo	ATLAS ACS 2 - TIMI 51	13 meses (media)	Rivaroxabán	Placebo
Rivaroxabán en pacientes con o sin AAS en enfermedad cardiovascular estable	COMPASS	23 meses	Rivaroxabán	AAS
Apixabán en pacientes ambulatorios con cáncer y riesgo moderado a alto de tromboembolismo	AVERT	6 meses	Apixabán	Placebo
Edoxabán en pacientes con cáncer que presentaron tromboembolismo	Hokusai VTE	12 meses	Edoxabán	Dalteparina
Apixabán en el tratamiento del tromboembolismo en pacientes con cáncer	Caravaggio	6 meses	Apixabán	Dalteparina
Rivaroxabán en pacientes ambulatorios con cáncer de alto riesgo de tromboembolismo	CASSINI	6 meses	Rivaroxabán	Placebo
Cirugía ortopédica menor	PRONOMOS	No definida	Rivaroxabán	Enoxaparina

AAS: Ácido acetilsalicílico. ACOD: Anticoagulante oral de acción directa.

**Tabla 2.** Resultados de dabigatrán (DAB) vs warfarina (WAR) en pacientes con prótesis valvular cardiaca.

Variable	Población A		Población B		Todos los pacientes		HR (IC95%)	p
	DAB (n=133) N (%)	WAR (n=66) N (%)	DAB (n=35) N (%)	WAR (n=18) N (%)	DAB (n=168) N (%)	WAR (n=84) N (%)		
Muerte	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0,25 (0,02-2,72)	0,26
Ictus	9 (7)	0	0 (0)	0 (0)	9 (5)	0	-	-
Muerte, ictus, embolismo sistémico, o infarto de miocardio	11 (8)	2 (3)	2 (6)	0	13 (8)	2 (2)	3,37 (0,76-14,95)	0,11
Sangrado (cualquier gravedad)	35 (26)	8 (12)	10 (29)	2 (11)	45 (27)	10 (12)	2,45 (1,23-4,86)	0,01

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. Población A: Reciente implantación de prótesis valvular. Población B: Implantación >3 meses antes de su inclusión.



Una vez publicados los resultados del ensayo clínico, la Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa en diciembre de 2012<sup>4</sup> contraindicando el uso de dabigatrán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Concretamente se especificaba que:

- Estos datos muestran un mayor número de casos de tromboembolismo (fundamentalmente ictus y trombosis sintomática o asintomática en la prótesis valvular) y hemorrágicos en el grupo tratado con dabigatrán respecto al tratado con warfarina. En el grupo de pacientes sometidos recientemente a cirugía de prótesis valvular, los acontecimientos hemorrágicos de mayor gravedad consistieron predominantemente en derrame pericárdico hemorrágico, específicamente en pacientes que comenzaron el tratamiento con dabigatrán en los primeros días tras la implantación de la válvula cardíaca.
- En consecuencia, dabigatrán se ha contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

### Rivaroxabán frente a warfarina en pacientes de alto riesgo con Síndrome Antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune que cursa con un aumento del riesgo tromboembólico debido a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas de unión a los fosfolípidos de las membranas celulares. Para la prevención de episodios trombóticos suele emplearse AAS o antagonistas de la vitamina K. En el embarazo el riesgo aumenta considerablemente y se utilizan heparinas de bajo peso molecular.

Un ensayo clínico publicado en 2018 (estudio TRAPS) ha evaluado la eficacia y seguridad del rivaroxabán (20 mg/día) frente a warfarina (objetivo de INR = 2,5) en pacientes de alto riesgo con síndrome antifosfolípido<sup>5</sup>.

La variable principal fue la combinación de episodios de tromboembolismo, hemorragia grave o muerte de origen vascular. El ensayo se terminó prematuramente debido a un exceso de eventos en el brazo de rivaroxabán. El seguimiento medio de los pacientes fue de 569 días. Los resultados de rivaroxabán fueron claramente peores que los de la warfarina en este ensayo y se debieron, mayoritariamente, a una mayor incidencia de tromboembolismo (tabla 3).

Este ensayo cuenta con limitaciones como su carácter abierto y el reducido tamaño muestral (n=120). No obstante, el *hazard ratio* obtenido para la variable principal (HR = 7,4 [1,7-32,9]) es muy elevado, de modo que los posibles factores de confusión no podrían explicar la magnitud de la diferencia encontrada entre ambos grupos en tratamiento. Las diferencias observadas se deben principalmente al mayor número de trombosis arterial observado en el brazo de rivaroxabán. Por tanto, podemos decir con bastante fiabilidad que la warfarina es un fármaco más eficaz y seguro que el rivaroxabán en esta indicación.

Tras los resultados de este estudio, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que no se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis<sup>6</sup>.

Las conclusiones de la AEMPS fueron las siguientes:

- En pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) y antecedentes personales de trombosis, el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en comparación con el uso de antagonistas de la vitamina K, puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.
- No se recomienda la administración de rivaroxabán, apixabán, edoxabán o dabigatrán en pacientes con SAF que tengan antecedentes de trombosis.



**Tabla 3.** Resultados de rivaroxabán (RIV) vs warfarina (WAR) en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Variable	Análisis por "protocolo"				Análisis por "intención de tratar"			
	RIV (n=59) N (%)	WAR (n=61) N (%)	HR (IC95%)	p	RIV (n=59) N (%)	WAR (n=61) N (%)	HR (IC95%)	p
Variable principal. Tromboembolismo, hemorragia grave o muerte vascular.	11 (19)	2 (3)	6,7 (1,5 - 30,5)	0,01	13 (22)	2 (3)	7,4 (1,7 - 32,9)	0,008
Trombosis arterial:								
· Ictus isquémico	7 (12)	0	–	–	7 (12)	0	–	–
· Infarto de miocardio	4 (7)	0			4 (7)	0		
	3 (5)	0			3 (5)	0		
Tromboembolismo venoso	0	0	–	–	1 (2)	0	–	–
Hemorragia grave	4 (7)	2 (3)	2,5 (0,5 - 13,6)	0,3	4 (7)	2 (3)	2,3 (0,4 - 12,5)	0,3
Muerte	0	0	–	–	1 (2)	0	–	–

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

- En aquellos pacientes con SAF, que estén tomando rivaroxabán, apixabán, edoxabán o dabigatrán para la prevención de acontecimientos tromboembólicos, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con el tratamiento y considerar la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

Otro ensayo clínico abierto de no inferioridad realizado en España y publicado en 2019 compara el rivaroxabán frente a warfarina en 190 pacientes con síndrome antifosfolípido con un seguimiento de tres años<sup>7</sup>. Sus resultados confirman las conclusiones del estudio TRAPS, ya que encontraron que los pacientes que recibieron rivaroxabán sufrieron el doble de eventos trombóticos que el grupo con warfarina (12,6% vs 6,3%; HR=2,10 [0,79–5,59]), más eventos arteriales (HR= 3,84 [1,07–13,76]) e ictus (HR=20,01 [1,12–431,8]).

### Rivaroxabán frente a antiagregantes plaquetarios en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter

El reemplazo valvular aórtico transcáteter (TAVR, de sus siglas en inglés), se suele realizar en pacientes con estenosis de la válvula aórtica a los que no procede intervenir a corazón abierto debido al alto riesgo tromboembólico.

En el estudio GALILEO se comparó la eficacia de rivaroxabán frente a clopidogrel en estos pacientes<sup>8</sup>. Se trata de un ensayo fase III, aleatorizado y abierto. El grupo experimental recibió rivaroxabán (10 mg/día) y AAS 75-100 mg/día durante 90 días, seguido de mantenimiento con rivaroxabán 10 mg/día. Al grupo comparador se le administró clopidogrel 75 mg/día y AAS 75-100 mg/día durante 90 días, seguido de AAS en monoterapia.

La variable principal de eficacia fue la combinación de mortalidad total, ictus, infarto de miocardio, embolia pulmonar o sistémica, trombosis venosa profunda y trombosis valvular sintomática. La variable principal de seguridad fue la combinación de hemorragias potencialmente mortales o incapacitantes y hemorragias graves. Los pacientes con fibrilación auricular fueron excluidos de este ensayo clínico.

En agosto de 2018, tras una mediana de seguimiento de 17 meses, el comité independiente de monitorización de datos de seguridad recomendó detener el estudio debido a un aumento de la mortalidad total y de la incidencia de tromboembolismo y hemorragia grave en los pacientes tratados con rivaroxabán. Los resultados del ensayo se pueden observar en la tabla 4.

Los datos publicados confirman el aumento de mortalidad y eventos tromboembólicos en el grupo tratado con rivaroxabán en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter. Por tanto, no debería usarse este fármaco en esta indicación, tal como recordaba el laboratorio titular del fármaco en una carta dirigida a profesionales sanitarios en octubre de 2018<sup>9</sup>.

Los resultados de este ensayo son preocupantes y pueden condicionar el desarrollo de un ensayo similar en pacientes con TAVR aún no finalizado en el que el fármaco en estudio es el apixabán a dosis de 5 mg cada 12 horas (ensayo ATLANTIS)<sup>10</sup>. Este estudio cuenta con un tamaño muestral similar y también es abierto. Las principales diferencias se muestran en la [tabla 5](#).



**Tabla 4.** Resultados del ensayo GALILEO (análisis por "intención de tratar").

	Rivaroxabán (n = 826)	Antiplaquetarios (n = 818)	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia</b>			
Variable principal*	105 (12,7)	78 (9,5)	1,35 (1,01 - 1,81)
Mortalidad total:			
· de causa cardiovascular	64 (7,7)	38 (4,6)	1,69 (1,13 - 2,53)
· de causa no cardiovascular	35 (4,2)	27 (3,3)	1,30 (0,79 - 2,14)
· de causa no cardiovascular	29 (3,5)	11 (1,3)	2,67 (1,33 - 5,35)
Ictus (isquémico o hemorrágico)	30 (3,6)	25 (3,1)	1,20 (0,71 - 2,05)
Infarto de miocardio	23 (2,8)	17 (2,1)	1,37 (0,73 - 2,56)
<b>Variables de seguridad</b>			
Variable principal de seguridad†	46 (5,6)	31 (3,8)	1,50 (0,95 - 2,37)
Beneficio clínico/daño neto**	137 (16,6)	100 (12,2)	1,39 (1,08 - 1,80)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

(\*) Mortalidad total, ictus, infarto de miocardio, embolia pulmonar o sistémica, trombosis venosa profunda o trombosis valvular sintomática.

(†) Hemorragias de riesgo vital, incapacitantes o graves.

(\*\*) Variable compuesta de las variables principales de eficacia y de seguridad.

**Tabla 5.** Principales diferencias en el diseño de los ensayos GALILEO y ATLANTIS.

Variable	GALILEO	ATLANTIS
Principal	Mortalidad total, ictus, infarto de miocardio, embolia pulmonar o sistémica, trombosis venosa profunda o trombosis valvular sintomática	Ídem más hemorragias de riesgo vital, incapacitantes o graves
Duración	2 años	1 año
Comparador	AAS+clopidogrel durante 3 meses y luego AAS en monoterapia	Antagonista de vitamina K o antiagregante o ambos
Población	Sin anticoagulación previa ni pacientes con fibrilación auricular	Con/sin anticoagulación previa // incluye un estrato de pacientes con fibrilación auricular
Financiación	Bayer y Janssen	Académica

AAS: Ácido acetilsalicílico.

### Prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido

#### Rivaroxabán

Un ensayo clínico aleatorizado, fase III, abierto (NAVIGATE ESUS) publicado en 2018 comparó el uso de rivaroxabán 15 mg/día frente a AAS 100 mg/día en la prevención de ictus recurrente en pacientes que habían presentado un ictus reciente por embolismo cerebral sin estenosis arterial ni infarto lacunar y de origen desconocido<sup>11</sup>. Se evaluaron un total de 7.213 pacientes con un seguimiento

previsto de 2 años (la mediana de seguimiento fue de 11 meses). La variable principal de eficacia fue la incidencia de ictus recurrente (isquémico, hemorrágico o indefinido), o de embolia sistémica. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragias graves.

Este ensayo fue suspendido anticipadamente debido a la ausencia de beneficio del tratamiento con rivaroxabán en la prevención de ictus recurrente y a la persistencia de un aumento de las hemorragias asociado al uso del anticoagulante<sup>12</sup>. Los resultados del ensayo pueden observarse en la tabla 6.

**Tabla 6.** Resultados del ensayo NAVIGATE ESUS (análisis por "intención de tratar").

	Rivaroxabán (n = 3.609)	AAS (n = 3.604)	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia</b>			
Variable principal*	172 (5,1)	160 (4,8)	1,07 (0,87 - 1,33)
<b>Variables secundarias</b>			
Total ictus recurrentes	171 (5,1)	158 (4,7)	1,08 (0,87 - 1,34)
Ictus isquémicos	158 (4,7)	156 (4,7)	1,01 (0,81 - 1,26)
Ictus hemorrágicos	13 (0,4)	2 (0,1)	6,50 (1,47 - 28,8)
Embolismo sistémico	1 (<0,1)	2 (0,1)	0,50 (0,05 - 5,51)
Ictus recurrente, infarto de miocardio, muerte cardiovascular o embolismo sistémico	207 (6,2)	195 (5,8)	1,06 (0,87 - 1,29)
Ictus incapacitante	41 (1,2)	29 (0,8)	1,42 (0,88 - 2,28)
Infarto de miocardio	17 (0,5)	23 (0,7)	0,74 (0,39 - 1,38)
Mortalidad total	65 (1,9)	52 (1,5)	1,26 (0,87 - 1,81)
Mortalidad cardiovascular	34 (1,0)	23 (0,7)	1,48 (0,87 - 2,52)
<b>Variables de seguridad</b>			
Variable primaria de seguridad†	62 (1,8)	23 (0,7)	2,72 (1,68 - 4,39)
Hemorragia fatal o de riesgo vital	35 (1,0)	15 (0,4)	2,34 (1,28 - 4,29)
Hemorragia intracraneal sintomática	20 (0,6)	5 (0,1)	4,02 (1,51 - 10,7)
Hemorragia clínicamente relevante no grave	118 (3,5)	79 (2,3)	1,51 (1,13 - 2,00)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. (\*) Ictus recurrente o embolismo sistémico. (†) Hemorragias graves.

Nuevamente los datos obtenidos con rivaroxabán son muy preocupantes. Llama la atención el incremento de ictus hemorrágicos observados en el grupo rivaroxabán. Por otro lado, también se observa un incremento no significativo de la incidencia de episodios trombóticos y mortalidad, aunque la interrupción anticipada del estudio impide conocer si existe realmente una diferencia en estas variables.

En este ensayo se ofrece información detallada de las hemorragias según localización. Se puede observar que el riesgo de desarrollar una hemorragia intracraneal es cuatro veces superior en el grupo rivaroxabán que en los pacientes tratados con AAS.

### Dabigatrán

Por otro lado, se ha publicado un ensayo clínico (RE-SPECT ESUS) que evalúa los efectos de dabigatrán en la misma indicación<sup>13</sup>.

Se trata de un ensayo fase III, doble ciego, en el que se comparó la eficacia y seguridad de dabigatrán 150 mg o 110 mg cada 12 horas frente a AAS 100 mg al día en la prevención de ictus recurrente tras ictus de origen desconocido. Los resultados se resumen en la tabla 7.

El dabigatrán obtuvo un resultado parecido a AAS en la prevención de ictus recurrente pero incrementó significativamente el riesgo de hemorragia grave o clínicamente relevante.

### Dabigatrán en la prevención de ictus recurrente tras ictus tromboembólico

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, abierto multicéntrico, de carácter exploratorio (ensayo RE-SPECT CVT), en el que se compara la eficacia y seguridad

de dabigatrán (150 mg/12h) frente a warfarina en la prevención de tromboembolismo recurrente en pacientes con tromboembolismo cerebral previo<sup>14</sup>.

En este estudio se evaluaron 120 pacientes, que fueron seguidos durante 24 semanas. La variable principal fue la incidencia de un nuevo evento tromboembólico (tromboembolismo cerebral recurrente, trombosis venosa profunda en extremidades, embolia pulmonar, trombosis venosa esplácnica) o sangrado grave.

Lo cierto es que no se pueden extraer conclusiones de este ensayo dado su carácter exploratorio. Tan solo se registraron 3 eventos en la variable principal. Quizás lo más llamativo sea que, en el grupo dabigatrán, 7 pacientes (11,7%) abandonaron el tratamiento por efectos adversos frente a ningún caso en el grupo warfarina. No obstante, se trata tan solo de una señal que debería ser evaluada en un ensayo clínico adecuadamente diseñado.

### Prevención del tromboembolismo en pacientes hospitalizados por patología médica aguda: el caso curioso de rivaroxabán y betrixabán

### Rivaroxabán

Se publicó un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego (MAGELLAN) que comparó la eficacia y seguridad de rivaroxabán, 10 mg/día durante 35±4 días, con enoxaparina 40 mg/día, durante 10±4 días, en 8101 pacientes hospitalizados por una patología médica aguda<sup>15</sup>. El grupo rivaroxabán recibió placebo subcutáneo durante 10±4 días y el grupo enoxaparina placebo oral durante 35±4 días, de modo que el ensayo estuvo enmascarado correctamente.

La variable principal de eficacia fue la incidencia de tromboembolismo proximal asintomático, tromboembolismo



**Tabla 7.** Resultados del ensayo RE-SPECT ESUS (análisis por "intención de tratar").

	Dabigatrán (n = 2.695)	AAS (n = 2.695)	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia</b>			
Variable principal*	177 (4,1)	207 (4,8)	0,85 (0,69 - 1,03)
<b>Variables secundarias</b>			
Ictus isquémicos	172 (4,0)	203 (4,7)	0,84 (0,68 - 1,03)
Ictus recurrente, infarto de miocardio o muerte cardiovascular	207 (4,8)	232 (5,4)	0,88 (0,73 - 1,06)
<b>Variables de seguridad</b>			
Hemorragia grave	77 (1,7)	64 (1,4)	1,19 (0,85 - 1,66)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	70 (1,6)	41 (0,9)	1,73 (1,17 - 2,54)
Hemorragia grave o clínicamente relevante	145 (3,3)	101 (2,3)	1,44 (1,12 - 1,85)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. AAS: Ácido acetilsalicílico. (\*) Ictus recurrente.

proximal sintomático o distal, embolismo pulmonar sintomático no fatal o tromboembolismo fatal. Los datos al día 10 se utilizaron para el test de no inferioridad y los resultados al día 35 para el test de superioridad. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante.

En la tabla 8 se puede observar el resumen de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo:

A los 35 días del inicio del tratamiento, en el grupo rivaroxabán se observa una reducción del 1,3% [NNT=77]<sup>a</sup> en los episodios incluidos en la variable principal y un incremento del 2,4% [NNH=42]<sup>b</sup> de las hemorragias clínicamente relevantes. Por ello, el uso de rivaroxabán en vez de enoxaparina no parece una intervención ventajosa en esta población.

En una decisión difícil de comprender, la FDA aprobó en octubre de 2019 el uso de rivaroxabán en pacientes hospitalizados por patología médica aguda, en base a los datos del ensayo MAGELLAN y un análisis post-hoc del ensayo MARINER (rivaroxabán después del alta hospitalaria en pacientes hospitalizados por patología médica aguda). Este ensayo fracasó en la variable principal, como veremos más adelante.

Por otro lado, en el ensayo MAGELLAN se observa una mayor incidencia no estadísticamente significativa de hemorragias en sitio crítico en el grupo rivaroxabán. Las localizaciones consideradas como "críticas" en el protocolo del ensayo incluyen las siguientes hemorragias: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica o síndrome compartimental. En la publicación no se concreta la localización de los eventos observados.

### Betrixabán

El betrixabán es un anticoagulante inhibidor directo del factor Xa que fue aprobado en EEUU en junio de 2017 pero no se ha autorizado en Europa para la prevención del TEV en pacientes adultos hospitalizados por patología médica aguda. Se trata de un medicamento comercializado por una pequeña compañía farmacéutica de EEUU llamada Portola. La EMA emitió una resolución desfavorable a su autorización y, tras realizar una re-evaluación a instancias de la compañía, en julio de 2018 se reafirmó en su decisión de no autorizar este medicamento porque "los beneficios de betrixabán no compensan los riesgos de su uso en esta población"<sup>16</sup>. Llama la atención que, ante las mismas evidencias científicas, la FDA y EMA llegan a conclusiones totalmente diferentes.



**Tabla 8.** Resultados del ensayo MAGELLAN (día 35).

	Rivaroxabán	Enoxaparina	RR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia (analizadas en la población modificada por intención de tratar: n=2.967 [rivaroxabán]; n=3.057 [enoxaparina])</b>			
Variable principal*	131 (4,4)	175 (5,7)	0,77 (0,62 - 0,96)
TVP proximal asintomática	103 (3,5)	133 (4,4)	0,80 (0,62 - 1,03)***
TVP distal o proximal sintomática	13 (0,4)	15 (0,5)	0,89 (0,43 - 1,87)***
Embolismo pulmonar sintomático no fatal	10 (0,3)	14 (0,5)	0,74 (0,33 - 1,65)***
Tromboembolismo venoso fatal	19 (0,6)	30 (1,0)	0,65 (0,37 - 1,16)***
<b>Variables de seguridad (analizadas en la población de seguridad: n=3.997 [rivaroxabán]; n=4.001 [enoxaparina])</b>			
Variable primaria de seguridad†	164 (4,1)	67 (1,7)	2,5 (1,85 - 3,25)
Hemorragia grave	43 (1,1)	15 (0,4)	2,9 (1,60 - 5,15)
Hemorragia grave en sitio crítico	9 (0,2)	4 (0,1)	2,32 (0,71 - 7,52)***
Beneficio clínico/daño neto**	284/3.042 (9,4)	240/3.082 (7,8)	1,21 (1,03 - 1,43)

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. RR: Riesgo relativo. TVP: Trombosis venosa profunda.

(†) Hemorragia clínicamente relevante (hemorragia grave o hemorragia clínicamente relevante no grave).

(\*) Tromboembolismo proximal asintomático, tromboembolismo proximal sintomático o distal, embolismo pulmonar sintomático no fatal o tromboembolismo fatal.

(\*\*) Variable compuesta de las variables principales de eficacia y seguridad.

(\*\*\*) Calculado por los autores.

(a) Número de pacientes que hay que tratar para que 1 paciente evite un evento adverso.

(b) Número de pacientes que hay que tratar para que 1 paciente sufra un evento adverso.



El ensayo APEX<sup>17</sup> tiene un diseño muy similar al ensayo MAGELLAN. La población incluida es parecida, así como el comparador utilizado (enoxaparina) en ambos estudios. En el ensayo APEX se evaluaron los efectos de la administración de betrixabán 80 mg/día durante 35-42 días con enoxaparina 40 mg/día durante 10±4 días en 7513 pacientes. También se hizo un doble enmascaramiento con placebo similar al estudio MAGELLAN. Se distinguieron dos cohortes de pacientes: los que presentaban un valor de dímero D al menos doble con respecto al valor de referencia (cohorte 1) y aquéllos que cumplían esta condición y, además eran mayores de 75 años (cohorte 2). También se facilitaron los datos del global de pacientes.

Se incluyeron pacientes hospitalizados por enfermedad médica aguda (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infección, enfermedad reumática o ictus) con movilidad reducida y presencia de factores de riesgo adicionales de trombosis venosa.

La variable principal fue trombosis venosa profunda proximal asintomática, trombosis venosa profunda sintomática proximal o distal, embolismo pulmonar sintomático no fatal o mortalidad por trombosis venosa profunda. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave.

Los resultados se evaluaron según análisis por intención de tratar modificado, en el que se excluyeron 609 pacientes con betrixabán y 546 pacientes con enoxaparina, por no disponer datos de ecografía ni observarse un evento tromboembólico fatal o sintomático.

En la tabla 9 se puede observar el resumen de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo.

A los 32-47 días del inicio del tratamiento, en el grupo betrixabán se observa una reducción del 1,7% en los episodios incluidos en la variable principal y un incremento del 1,5% de las hemorragias clínicamente relevantes. Los datos son prácticamente superponibles a los observados en el caso de rivaroxabán para esta misma indicación.

Si realizamos una comparación indirecta ajustada entre rivaroxabán y betrixabán según los datos de los ensayos MAGELLAN y APEX, encontramos que no hay diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia (RR = 1,01 [0,76-1,35]) ni tampoco en la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes (RR = 1,27 [0,83-1,93]).

La EMA tomó la decisión de rechazar la autorización de betrixabán fundamentalmente por los resultados del ensayo APEX. Sin embargo, todo parece apuntar a que rivaroxabán y betrixabán son fármacos con un perfil de eficacia y seguridad similar.

### Rivaroxabán en la prevención del tromboembolismo después de la hospitalización por patología médica aguda

Se realizó un ensayo clínico (MARINER) aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del rivaroxabán 10 mg/día comparado con placebo en la prevención de episodios tromboembólicos después de



**Tabla 9.** Resultados del ensayo APEX (población total).

	Betrixabán	Enoxaparina	RR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia (analizadas en la población total: n=3.112 [betrixabán]; n=3.174 [enoxaparina])</b>			
Variable principal*	165 (5,3)	223 (7,0)	0,76 (0,63 - 0,92)
TVP proximal asintomática	133 (4,3)	176 (5,5)	0,77 (0,62 - 0,96)***
TVP proximal sintomática o distal	14 (0,4)	22 (0,6)	0,65 (0,33 - 1,27)***
Embolismo pulmonar sintomático no fatal	9 (0,2)	18 (0,5)	0,51 (0,23 - 1,13)***
Mortalidad por TVP	13 (0,3)	17 (0,5)	0,78 (0,38 - 1,60)***
Episodios sintomáticos	35 (0,9)	54 (1,5)	0,64 (0,42 - 0,98)
<b>Variables de seguridad (analizadas en la población de seguridad: n=3.716 [betrixabán]; n=3.716 [enoxaparina])</b>			
Variable primaria de seguridad†	25 (0,67)	21 (0,57)	1,19 (0,67 - 2,12)
Hemorragias clínicamente relevantes no graves	91 (2,45)	38 (1,02)	2,39 (1,64 - 3,49)
Hemorragias clínicamente relevantes**	116 (3,12)	59 (1,59)	1,97 (1,44 - 2,68)

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. RR: Riesgo relativo. TVP: Trombosis venosa profunda.

(\*) Trombosis venosa profunda proximal asintomática, trombosis venosa profunda sintomática proximal o distal, embolismo pulmonar sintomático no fatal o mortalidad por TVP.

(\*\*) Suma de hemorragias graves y clínicamente relevantes no graves.

(\*\*\*) Calculado por los autores.

(†) Hemorragias graves.

La hospitalización en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso (tabla 10)<sup>18</sup>. Se aleatorizaron 12.024 pacientes que recibieron el tratamiento durante 45 días después del alta hospitalaria. La variable principal de eficacia fue la incidencia de tromboembolismo venoso sintomático o fallecimiento por tromboembolismo venoso. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragias graves.

El uso de rivaroxabán se asoció a una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de tromboembolismo venoso sintomático. Sin embargo, no se encontraron diferencias en mortalidad por esta causa, lo que motivó la ausencia de diferencias en la variable principal de eficacia. Por otro lado, se observó un aumento significativo de la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes.

En este ensayo se registraron 3 casos de hemorragia en sitio "crítico" con rivaroxabán y 2 casos en el grupo placebo. Las localizaciones consideradas como "críticas" en el protocolo del ensayo incluyeron las siguientes hemorragias: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica o síndrome compartimental. En la publicación no se concreta la localización de los eventos observados.

Por todo lo anterior, no es aconsejable el uso de rivaroxabán en la prevención del tromboembolismo después de la hospitalización por patología médica aguda.

#### Rivaroxabán en pacientes con insuficiencia cardiaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (COMMANDER-HF) para evaluar la eficacia del rivaroxabán en la prevención de tromboembolismo en pacientes con insuficiencia cardiaca, ritmo sinusal y

enfermedad coronaria<sup>19</sup>. Se incluyeron 5.022 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca crónica con una fracción de eyección  $\leq 40\%$ , enfermedad arterial coronaria y elevación de péptidos natriuréticos en plasma. Los pacientes no debían presentar fibrilación auricular y se les aleatorizó a recibir rivaroxabán 2,5 mg/12h o placebo. La variable principal fue mortalidad total, infarto de miocardio o ictus. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia fatal o hemorragia en "sitio crítico" con potencial de causar incapacidad permanente. La mediana de seguimiento fue de 21 meses. Los resultados se resumen en la [tabla 11](#).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre rivaroxabán 2,5 mg/12h y placebo en la variable principal de eficacia. Por otro lado, se observó una mayor incidencia de hemorragias graves en el grupo rivaroxabán, por lo que no es recomendable el uso de este fármaco en la indicación evaluada.

#### Rivaroxabán en pacientes con síndrome coronario agudo reciente

Se llevó a cabo un ensayo clínico (ATLAS ACS 2 – TIMI 51) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con objeto de investigar la potencial mejora de los parámetros cardiovasculares con la administración de rivaroxabán en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente. Se aleatorizaron 15.526 pacientes a recibir 2,5 o 5 mg / 12h de rivaroxabán o placebo<sup>20</sup>.

La duración del estudio fue de 13 meses de media, con un seguimiento máximo de 31 meses. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor con criterios TIMI (escala de riesgo para el síndrome coronario agudo), que no estaba relacionado con el injerto por bypass aortocoronario. Los principales resultados se exponen en la [tabla 12](#).



**Tabla 10.** Resultados del ensayo MARINER (análisis por "intención de tratar").

	Rivaroxabán	Placebo	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia (población de análisis por intención de tratar: n=6.007 [rivaroxabán]; n=6.012 [placebo])</b>			
Variable principal*	50 (0,83)	66 (1,10)	0,76 (0,52 - 1,09)
Muerte por tromboembolismo	43 (0,72)	46 (0,77)	0,93 (0,62 - 1,42)
Tromboembolismo sintomático	11 (0,18)	25 (0,42)	0,44 (0,22 - 0,89)
<b>Variables de seguridad (población de seguridad: n=5.982 [rivaroxabán]; n=5.980 [placebo])</b>			
Variable principal (hemorragias graves)	17 (0,28)	9 (0,15)	1,88 (0,84 - 4,23)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	85 (1,42)	51 (0,85)	1,66 (1,17 - 2,35)
Otras hemorragias	54 (0,90)	34 (0,57)	1,59 (1,03 - 2,44)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.  
(\*) Tromboembolismo venoso sintomático o fallecimiento por tromboembolismo venoso.

**Tabla 11.** Resultados del ensayo COMMANDER-HF (población total).

	Rivaroxabán	Placebo	HR(IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia (analizadas en la población total: n=2.507 [rivaroxabán]; n=2.515 [placebo])</b>			
Variable principal*	626 (25,0)	658 (26,2)	0,94 (0,84 - 1,05)
Mortalidad total	546 (21,8)	556 (22,1)	0,98 (0,87 - 1,10)
Infarto de miocardio	98 (3,9)	118 (4,7)	0,83 (0,63 - 1,08)
Ictus	51 (2,0)	76 (3,0)	0,66 (0,47 - 0,95)

**Variables de seguridad (n=2.499 [rivaroxabán]; n=2.509 [placebo])**

Variable principal**	18 (0,7)	23 (0,9)	0,80 (0,43 - 1,49)
Hemorragia grave	82 (3,3)	50 (2,0)	1,68 (1,18 - 2,39)
Hemorragia en sitio crítico	25 (1,0)	23 (0,9)	1,12 (0,63 - 1,97)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

(\*) Mortalidad total, infarto de miocardio o ictus. (\*\*) Hemorragia fatal o hemorragia en "sitio crítico" con potencial de causar incapacidad permanente.

**Tabla 12.** Resultados del ensayo ATLAS ACS 2 – TIMI 51.

	Rivaroxabán 2,5 y 5 mg /12h+AAS combinado (n = 10.229)	Placebo (n = 5.113)	HR (IC95%)	P	
	N (%)	N (%)		ITT modificada	ITT

**Variables de eficacia**

Variable principal (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus)	626 (8,9%)	376 (10,7%)	0,84 (0,74-0,96)	0,008	0,002
Mortalidad CV	226 (3,3%)	143 (4,1%)	0,80 (0,65-0,99)	0,04	0,05
Infarto de miocardio	384 (5,5%)	229 (6,6%)	0,85 (0,72-1,00)	0,047	0,01
Ictus	100 (1,6)	41 (1,2)	1,24 (0,86-1,78)	0,25	0,19
Mortalidad total	245 (3,7%)	153 (4,5%)	0,81 (0,66-1,00)	0,04	0,08

**Variables de seguridad**

Variable principal (sangrado mayor TIMI no asociado a injerto bypass)	147 (2,1)	19 (0,6)	3,96 (2,46-6,38)	<0,001	
Sangrado TIMI que requiere atención médica	1129 (14,5)	282 (7,5)	2,09 (1,83-2,38)	<0,001	
Hemorragia intracraneal	32 (0,6)	5 (0,2)	3,28 (1,28-8,42)	0,009	
Sangrado mortal	21 (0,3%)	9 (0,2%)	1,19 (0,54-2,59)	0,66	

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. ITT: Análisis por intención de tratar. CV: Cardiovascular.

TIMI: Thrombosis in Myocardial Infarction. AAS: Ácido acetilsalicílico.

Los datos muestran que rivaroxabán redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo vinculado a la variable principal pero, al mismo tiempo, incrementó el riesgo de sangrado mayor y hemorragia intracraneal. Cuando se tienen en cuenta las diferentes estrategias de análisis o se valoran las dos dosis exploradas de rivaroxabán, no se aprecian diferencias consistentes con respecto a la mortalidad total o cardiovascular. Considerados todos los aspectos globalmente, no se puede concluir con una recomendación a favor del nuevo anticoagulante en la situación clínica del síndrome coronario agudo reciente.

### Rivaroxabán en pacientes con o sin AAS en enfermedad cardiovascular estable

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (COMPASS) para evaluar la eficacia del rivaroxabán en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular estable<sup>21</sup>. Se establecieron dos grupos experimentales, rivaroxabán 2,5 mg/12h + AAS 100 mg/día y rivaroxabán 5 mg/12h, ambos frente a AAS 100 mg/día. Se realizó un doble enmascaramiento con placebo.



En este estudio participaron un total de 27.395 pacientes que fueron seguidos durante 23 meses de media. La variable principal fue la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragias graves. También se planteó como variable el beneficio clínico neto, entendido como la variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hemorragia fatal o hemorragia sintomática en órgano crítico. Los resultados se resumen en la tabla 13.

Como se puede observar en la tabla, la asociación de rivaroxabán 2,5 mg/12h con AAS parece presentar un ligero beneficio clínico respecto al uso de AAS en monoterapia, que se puede cuantificar como una reducción del 0,6% anual en la incidencia de eventos en la variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hemorragia fatal o hemorragia sintomática en órgano crítico. El hecho de que la magnitud del efecto sea tan baja nos hace cuestionar la eficacia de la intervención.

Por otra parte, al analizar la comparación entre rivaroxabán a dosis altas en monoterapia (5 mg/12h) frente a AAS, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las variables de eficacia y, por el contrario, se observa un aumento estadísticamente significativo de las hemorragias graves y ningún beneficio clínico neto. Por todo ello, el uso de rivaroxabán en la enfermedad cardiovascular estable es muy cuestionable.

## Pacientes oncológicos y tromboembolismo

### Apixabán

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo (AVERT), que evaluó la eficacia y seguridad de apixabán 2,5 mg/12h en la prevención de tromboembolismo en pacientes ambulatorios con cáncer y que tenían un riesgo moderado a alto de tromboembolismo al inicio de la quimioterapia<sup>22</sup>.

Se aleatorizaron 574 pacientes de los que 563 fueron incluidos en el análisis por intención de tratar modificado. El seguimiento fue de 180 días. La variable principal de eficacia fue la incidencia de tromboembolismo venoso documentado objetivamente. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave. En la [tabla 14](#) se pueden observar los resultados más destacables del ensayo.

El apixabán redujo la incidencia de tromboembolismo venoso documentado objetivamente y aumentó las hemorragias graves de forma estadísticamente significativa en ambos casos. En este perfil de pacientes la mortalidad cobra especial relevancia al tratarse de una situación de riesgo vital importante. De hecho, la mortalidad es de aproximadamente un 10% a los 6 meses. El uso de apixabán no se asoció con un beneficio en mortalidad.



**Tabla 13.** Resultados del ensayo COMPASS.

	Rivaroxabán 2,5 mg/12h+AAS (n = 9152)	Rivaroxabán 5 mg/12h (n = 9117)	AAS (n = 9126)	Rivaroxabán 2,5 mg/12h+AAS vs AAS HR (IC95%)	Rivaroxabán 5 mg/12h vs AAS HR IC95%
	N (%)	N (%)	N (%)		
<b>Variables de eficacia</b>					
Variable principal*	379 (4,1)	448 (4,9)	496 (5,4)	0,76 (0,66 - 0,86)	0,90 (0,79 - 1,03)
Mortalidad CV	160 (1,7)	195 (2,1)	203 (2,2)	0,78 (0,64 - 0,96)	0,96 (0,79 - 1,17)
Infarto de miocardio	178 (1,9)	182 (2,0)	205 (2,2)	0,86 (0,70 - 1,05)	0,89 (0,73 - 1,08)
Ictus	83 (0,9)	117 (1,3)	142 (1,6)	0,58 (0,44 - 0,76)	0,82 (0,65 - 1,05)
<b>Variables de seguridad</b>					
Variable principal (hemorragias graves)**	288 (3,1)	255 (2,8)	170 (1,9)	1,70 (1,40 - 2,05)	1,51 (1,25 - 1,84)
Hemorragias intracraneales	28 (0,3)	43 (0,5)	24 (0,3)	1,16 (0,67 - 2,00)	1,80 (1,09 - 2,96)
Beneficio clínico/daño neto***	431 (4,7)	504 (5,5)	534 (5,9)	0,80 (0,70 - 0,91)	0,94 (0,84 - 1,07)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento. AAS: Ácido acetilsalicílico.

(\*) Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus.

(\*\*) Incluye: hemorragia fatal, hemorragia sintomática en "órgano crítico", hemorragia en sitio quirúrgico que lleva a hospitalización y hemorragia que lleva a hospitalización.

(\*\*\*) Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hemorragia fatal o hemorragia sintomática en órgano crítico.

**Tabla 14.** Resultados del ensayo AVERT (análisis por "intención de tratar modificado").

	Apixabán N= 288	Placebo N= 275	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
Tromboembolismo venoso	12 (4,2)	28 (10,2)	0,41 (0,26 - 0,65)
Hemorragia grave	10 (3,5)	5 (1,8)	2,00 (1,01 - 3,95)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	21 (7,3)	15 (5,5)	1,28 (0,89 - 1,84)
Mortalidad total	35 (12,2)	27 (9,8)	1,29 (0,98 - 1,71)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

**Tabla 15.** Resultados del ensayo Hokusai VTE (análisis por "intención de tratar modificado").

	Edoxabán N= 522	Dalteparina N= 524	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variable principal</b>			
Tromboembolismo venoso recurrente o hemorragia grave	67 (12,8)	71 (13,5)	0,97 (0,70 - 1,36)
<b>Variables secundarias</b>			
Tromboembolismo venoso recurrente	41 (7,9)	59 (11,3)	0,71 (0,48 - 1,06)
Hemorragia grave	36 (6,9)	21 (4,0)	1,77 (1,03 - 3,04)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	76 (14,6)	58 (11,1)	1,38 (0,98 - 1,94)
Hemorragia grave o clínicamente relevante	97 (18,6)	73 (13,9)	1,40 (1,03 - 1,89)
Mortalidad total	206 (39,5)	192 (36,6)	1,12 (0,92 - 1,37)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

Por otro lado, se ha publicado un ensayo aleatorizado, abierto, de no-inferioridad, sobre la eficacia y seguridad de apixabán en el tratamiento del tromboembolismo en pacientes con cáncer frente a dalteparina (ensayo Caravaggio)<sup>23</sup>. El apixabán se administró a dosis de 10 mg/12h durante los primeros 7 días y, luego, a dosis de 5 mg/12h durante el resto del tiempo. La dalteparina se administró a dosis de 200 UI/Kg/día durante el primer mes y, luego, 150 UI/Kg/día. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

En total se incluyeron 1.155 pacientes. La incidencia observada en la recurrencia de tromboembolismo venoso (variable principal de eficacia) con apixabán frente a dalteparina fue 5,6% vs 7,9% (HR= 0,63 [0,37 a 1,07]), respectivamente. La incidencia de hemorragia grave (variable principal de seguridad) con apixabán frente a dalteparina fue 3,8% vs 4,0% (HR=0,82 [0,40 a 1,69]). El apixabán mostró ser no inferior a la dalteparina en este ensayo.

### Edoxabán

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de no inferioridad (Hokusai VTE) que evaluó la eficacia y seguridad de edoxabán 60 mg/día frente a dalteparina (150 UI/Kg/día) en pacientes con cáncer que presentaron un episodio agudo sintomático o incidental de tromboembolismo<sup>24</sup>.

Se aleatorizaron 1.050 pacientes de los que 1.046 fueron incluidos en el análisis por intención de tratar. Los pacientes fueron tratados entre 6 y 12 meses. La variable principal de eficacia fue la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente o sangrado grave durante los 12 meses siguientes a la aleatorización, independientemente de la duración del tratamiento. En la tabla 15 se pueden observar los resultados más destacables del ensayo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal. En las variables secundarias, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos en la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente ni en la mortalidad total, edoxabán presentó una mayor incidencia de hemorragias graves.

### Rivaroxabán

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo (CASSINI), que evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxabán 10 mg/día en la prevención de tromboembolismo en pacientes ambulatorios con cáncer y que tenían un riesgo alto de tromboembolismo<sup>25</sup>.



La variable principal de eficacia fue la compuesta por trombosis venosa proximal confirmada objetivamente, trombosis venosa profunda en extremidad inferior, embolia pulmonar, trombosis sintomática profunda en extremidad superior, trombosis venosa profunda distal en extremidad inferior y muerte por tromboembolismo venoso. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave.

Se reclutaron 1.080 pacientes pero finalmente solo se aleatorizaron 841 de ellos. La variable principal se evaluó a los 180 días del inicio. En la tabla 16 se pueden observar los resultados más destacables del ensayo.

El rivaroxabán no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables de eficacia y seguridad frente a placebo.

### Pacientes sometidos a cirugía ortopédica menor

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de no inferioridad (PRONOMOS) en el que se evaluó la eficacia y seguridad del rivaroxabán 10 mg/día frente a enoxaparina 40 mg/día en cirugía menor de extremidades inferiores<sup>26</sup>. Se aleatorizaron un total de 3.604 pacientes. La incidencia de tromboembolismo grave (variable principal de eficacia) con rivaroxabán frente a enoxaparina fue del 0,2% vs 1,1% (HR= 0,25 [0,09 a 0,75]), respectivamente. La incidencia de hemorragia grave o clínicamente relevante (variable principal de seguridad) con rivaroxabán frente a enoxaparina fue del 1,1% vs 1,0% (HR= 1,04 [0,55 a 2,00]), respectivamente.

El ensayo se suspendió anticipadamente debido a la lentitud en el reclutamiento de los 4.400 pacientes previstos. Debido a que el número de eventos registrado fue muy bajo (4 casos en el grupo rivaroxabán y 18 en el grupo enoxaparina), los resultados de este ensayo deben tomarse con precaución. Los pacientes se estratificaron

en 3 grupos, según recibieran el tratamiento entre 2 semanas y un mes; 1-2 meses; o más de 2 meses. El rivaroxabán solo obtenía mejores resultados si se administraba entre 1 y 2 meses, lo cual es difícil de explicar. Tampoco es coherente con una supuesta mejor eficacia del rivaroxabán que la mediana del tiempo hasta el evento fuera de 26 días con rivaroxabán frente a 40 días con enoxaparina.

Por otro lado, la incidencia de hemorragias graves es claramente superior a la reducción de los episodios de tromboembolismo, por lo que esta intervención no parece ofrecer un perfil beneficio-riesgo adecuado.

### Reflexiones finales

Los ensayos clínicos incluidos en este artículo abordan el uso de ACOD a largo plazo o durante un breve periodo de tiempo, en distintas indicaciones. En casi todos los ensayos analizados en los que se compara el uso a largo plazo de ACODs en distintas indicaciones de alto riesgo tromboembólico en las que está indicado el uso de antiagregantes o anticoagulantes, los ACODs obtuvieron peores resultados. La única excepción fue el ensayo Caravaggio (apixabán vs dalteparina), en el que no se observaron diferencias significativas. En los casos de posibles nuevas indicaciones en los que se compararon con placebo, los ACODs no presentaron una relación beneficio-riesgo favorable a su uso (tabla 17).

Tres de estos ensayos tuvieron que suspenderse anticipadamente, uno por aumento de la mortalidad en el grupo rivaroxabán respecto a clopidogrel (GALILEO), otro por un exceso de trombosis arteriales con rivaroxabán respecto a warfarina (TRAPS) y, el otro (NAVIGATE ESUS), por una relación beneficio-riesgo desfavorable respecto al AAS. En base a los resultados del ensayo que compara rivaroxabán con warfarina en el síndrome antifosfolípido, la AEMPS reconoce explícitamente que



**Tabla 16.** Resultados del ensayo CASSINI (análisis por "intención de tratar").

	Placebo	Rivaroxabán	HR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
<b>Variables de eficacia (población de análisis por intención de tratar: n=421 [placebo]; n=420 [rivaroxabán])</b>			
Variable principal*	37 (8,8)	25 (6,0)	0,66 (0,40 - 1,09)
<b>Variables de seguridad (n=404 [placebo]; n=405 [rivaroxabán])</b>			
Hemorragia grave (principal)	4 (1,0)	8 (2,0)	1,96 (0,59 - 6,49)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	8 (2,0)	11 (2,7)	1,34 (0,54 - 3,32)
Hemorragia grave o clínicamente relevante	12 (3,0)	19 (4,7)	1,54 (0,75 - 3,17)

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

(\*) Trombosis venosa proximal confirmada objetivamente, trombosis venosa profunda en extremidad inferior, embolia pulmonar, trombosis sintomática profunda en extremidad superior, trombosis venosa profunda distal en extremidad inferior y muerte por tromboembolismo venoso.

Tabla 17. Resultados del uso de ACOD a largo plazo en distintas situaciones.

Ensayo	Indicación	ACOD	Comparador	Duración	Resultado	Comentarios
COMMANDER-HF <sup>19</sup>	Insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria.	Rivaroxabán 2,5 mg/12h	Placebo	21 meses (mediana)	No beneficio en prevención de tromboembolismo y aumento significativo de hemorragias graves.	Relación beneficio - riesgo desfavorable a la intervención.
GALILEO <sup>8</sup>	Reemplazo valvular aórtico transcatheter.	Rivaroxabán 10 mg/d	Clopidogrel 75 mg/d	17 meses (mediana)	Aumento de mortalidad con rivaroxabán.	Ensayo suspendido por aumento de mortalidad asociado al rivaroxabán.
TRAPS <sup>5</sup>	Síndrome antifosfolípido.	Rivaroxabán 20 mg/d	Warfarina	569 días (mediana)	Aumento importante de tromboembolismo y hemorragia grave en el grupo rivaroxabán.	Ensayo suspendido prematuramente debido a un exceso de eventos con rivaroxabán. Pequeño tamaño muestral pero importante aumento del riesgo con rivaroxabán.
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO <sup>7</sup>	Síndrome antifosfolípido.	Rivaroxabán 20 mg/d	Acenocumarol	3 años	El rivaroxabán no demostró la no inferioridad a acenocumarol.	El acenocumarol presentó mejor beneficio clínico neto que rivaroxabán.
NAVIGATE ESUS <sup>11</sup>	Prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido.	Rivaroxabán 15 mg/d	AAS 100 mg/d	11 meses (mediana)	Ausencia de eficacia y aumento importante de hemorragias.	Se suspendió el ensayo por observarse una relación beneficio - riesgo desfavorable.
RE-SPECT ESUS <sup>13</sup>	Prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido.	Dabigatrán 150 mg o 110 mg/12h	AAS 100 mg/d	19 meses (mediana)	No beneficio en prevención de tromboembolismo y aumento significativo de hemorragias graves o clínicamente relevante.	El AAS presenta mejor beneficio clínico neto que el dabigatrán.
ATLAS ACS 2 – TIMI 51 <sup>20</sup>	Síndrome coronario agudo reciente.	Rivaroxabán 2,5 mg o 5 mg / 12h	Placebo	13 meses (media)	Reducción del riesgo en variable combinada principal y aumento de sangrado mayor e intracraneal.	Dudoso beneficio clínico neto frente a placebo. Sin efecto consistente sobre la mortalidad al variar dosis o tipo de análisis.
COMPASS <sup>21</sup>	Enfermedad cardiovascular estable.	Rivaroxabán 5 mg/12h Rivaroxabán 2,5 mg/12h + AAS 100 mg/d	AAS 100 mg/d	23 meses	Beneficio irrelevante de rivaroxabán+ AAS; sin beneficio clínico neto con rivaroxabán 5 mg/12h.	Beneficio clínico neto nulo o irrelevante.
AVERT <sup>22</sup>	Apixabán en pacientes ambulatorios con cáncer y riesgo moderado a alto de tromboembolismo.	Apixabán 2,5 mg/12h	Placebo	6 meses	El apixabán redujo la incidencia de tromboembolismo venoso documentado objetivamente y aumentó las hemorragias graves.	Dudoso beneficio clínico neto frente a placebo. Ningún efecto sobre la mortalidad.
Hokusai VTE <sup>24</sup>	Edoxabán en pacientes con cáncer que presentaron tromboembolismo.	Edoxabán 60 mg/d	Dalteparina 150 UI/día	12 meses	El edoxabán no presentó ventajas en tromboembolismo y produjo un incremento de hemorragias graves.	La dalteparina presenta mejor beneficio clínico neto. Ningún efecto sobre la mortalidad.
Caravaggio <sup>23</sup>	Apixabán en el tratamiento del tromboembolismo en pacientes con cáncer.	Apixabán 5 mg/12h	Dalteparina 150UI/Kg/día	6 meses	No se observaron diferencias entre los fármacos en estudio ni en la incidencia de tromboembolismo re-currente ni de hemorragias.	Se concluye que el apixabán es no-inferior a la dalteparina.
CASSINI <sup>25</sup>	Rivaroxabán en pacientes ambulatorios con cáncer de alto riesgo de tromboembolismo.	Rivaroxabán 10 mg/día	Placebo	6 meses	El rivaroxabán no mostró diferencias estadísticamente significativas en eficacia y seguridad frente a placebo.	Ningún beneficio clínico neto frente a placebo.

AAS: Ácido acetilsalicílico.



Los antagonistas de la vitamina K son más seguros y eficaces que el rivaroxabán en esta indicación de alto riesgo tromboembólico. Incluso propone que, si el paciente está en tratamiento con un ACOD, se valore la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

Cuando se investigó el potencial beneficio de rivaroxabán frente a placebo en pacientes con síndrome coronario agudo reciente (ATLAS ACS 2 – TIMI 51), se halló una reducción estadísticamente significativa en la variable principal combinada. Sin embargo, se constató un mayor riesgo de sangrado mayor con el anticoagulante y no se objetivó un beneficio consistente en la mortalidad al variar de dosis y de tipo de análisis.

En el ensayo en enfermedad cardiovascular estable (COMPASS), se observó un beneficio clínico irrelevante de rivaroxabán+AAS frente a AAS y la ausencia de beneficio del rivaroxabán en monoterapia frente a AAS. Además, en ambos casos se obtuvo una mayor incidencia de hemorragias graves con rivaroxabán.

En el ensayo en pacientes con insuficiencia cardiaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria (COMMANDER-HF), el rivaroxabán se comparó frente a placebo. El uso del fármaco no aportó ningún beneficio en la prevención del tromboembolismo mientras que produjo un aumento significativo de la incidencia de hemorragias graves.

En pacientes oncológicos, en prevención de tromboembolismo recurrente, el edoxabán presentó peor beneficio clínico neto que la dalteparina (Hokusai VTE). En la prevención de tromboembolismo en pacientes de riesgo, tanto apixabán (AVERT) como rivaroxabán (CASSINI) presentaron un beneficio clínico nulo o dudoso frente a placebo.

En lo que se refiere al uso de dabigatrán o rivaroxabán durante un periodo de tiempo corto (tabla 18), se observó que en pacientes con prótesis valvulares cardiacas los resultados no fueron positivos con dabigatrán (RE-ALIGN), y el ensayo fue suspendido prematuramente. Del mismo modo, en los pacientes hospitalizados por patología mé-

**Tabla 18.** Resultados del uso de ACOD a corto plazo en distintas situaciones.

Ensayo	Indicación	ACOD	Comparador	Duración	Resultado	Comentarios
RE-ALIGN <sup>3</sup>	Prótesis valvulares cardiacas mecánicas	Dabigatrán (150, 220, 300 mg/d)	Warfarina	12 semanas	Aumento del número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en el grupo dabigatrán	Ensayo suspendido por relación beneficio - riesgo desfavorable a dabigatrán
MAGELLAN <sup>15</sup>	Pacientes hospitalizados por patología médica aguda	Rivaroxabán 10 mg/d, 35±4 días	Enoxaparina 40 mg/d, 10±4 días	45 días	Reducción del 1,3% en la variable principal e incremento del 2,4% de las hemorragias relevantes	Relación beneficio - riesgo desfavorable a rivaroxabán
APEX <sup>17</sup>	Pacientes hospitalizados por patología médica aguda	Betrixabán 80 mg/d	Enoxaparina 40 mg/d, 10±4 días	42 días	Reducción del 1,7% en la variable principal y aumento de hemorragias relevantes del 1,5%	Relación beneficio - riesgo neutra
MARINER <sup>18</sup>	Después de la hospitalización por patología médica aguda	Rivaroxabán 10 mg/d,	Placebo	45 días	No beneficio en tromboembolismo venoso sintomático ni en mortalidad. Aumento significativo de hemorragias.	Relación beneficio - riesgo desfavorable a rivaroxabán
RE-SPECT CVT <sup>14</sup>	Prevención de ictus recurrente tras ictus tromboembólico	Dabigatrán 150 mg/12h,	Warfarina	24 semanas		Se trata de un ensayo exploratorio
PRONOMOS <sup>26</sup>	Cirugía ortopédica menor	Rivaroxabán 10 mg/día, duración según juicio clínico	Enoxaparina 40 mg/día	no definida	Menor incidencia de tromboembolismo en el grupo rivaroxabán y similar incidencia de hemorragias	Estudio con muchas limitaciones metodológicas. La incidencia de hemorragias graves es muy superior a la disminución del tromboembolismo. Relación beneficio - riesgo desfavorable a intervenir





dica aguda los resultados fueron peores con rivaroxabán en comparación con enoxaparina (MAGELLAN). El uso de rivaroxabán después de la hospitalización por patología médica aguda (MARINER-HF), no se asoció con beneficio alguno en comparación con placebo en la reducción de tromboembolismo venoso sintomático ni en la mortalidad. Sin embargo, se observó un aumento significativo de la incidencia de hemorragias.

De acuerdo con los criterios de búsqueda que han guiado nuestra revisión, todos los ensayos publicados en las nuevas indicaciones muestran peores resultados o beneficio nulo de rivaroxabán frente a placebo, antiagregantes y anticoagulantes, incluida la warfarina. Esto debería llevar a plantear numerosos interrogantes sobre estos medicamentos. Sin embargo, se aprecia una ausencia de visión crítica en la mayor parte de los actores sanitarios. Han pasado muchos años desde la comercialización de estos medicamentos y no hemos podido obtener suficiente información de calidad para poder determinar su lugar en terapéutica con datos mínimamente fiables.

En 2008 la EMA autorizó dabigatrán y rivaroxabán, en 2011 apixabán y, en 2015, edoxabán. En el año 2019 la EMA rechazó la autorización de comercialización de betrixabán que, por otro lado, sí había sido autorizado por la FDA en EEUU.

En el año 2011, BIT Navarra publicaba un artículo en el que se mostraban las cautelas lógicas y necesarias ante la irrupción en el mercado de unos fármacos de una nueva clase y que contaban con una evidencia especialmente limitada. Se habían autorizado mediante un procedimiento acelerado en virtud de que supuestamente iban a satisfacer una "necesidad médica no cubierta". El primero de la serie en Europa, dabigatrán, recibió la autorización cuando el ensayo pivotal (RE-LY)<sup>27</sup> todavía estaba en marcha.

En 2016 BIT Navarra escribía un nuevo artículo titulado *Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización*. En este trabajo se describían graves irregularidades en notorios ensayos con nuevos anticoagulantes, tales como la ocultación y falsificación de los datos de los ensayos pivotaes que dieron pie a la autorización de las primeras indicaciones para estos fármacos.

Importantes protagonistas del mundo sanitario han corrido un tupido velo sobre este asunto, haciendo caso omiso de las alertas publicadas sobre estos fármacos. La industria farmacéutica se niega a facilitar la información completa de los ensayos clínicos con ACODs, lo cual genera una gran desconfianza en la veracidad de los resultados que en su día publicaron. Por su parte, las revistas científicas y algunas sociedades científicas se han quedado manifiestamente cortas en su papel de garantes de una producción científica de calidad, ya que han asumido acríticamente los mensajes sobre una supuesta eficacia y seguridad de estos medicamentos y

no han mostrado el mínimo esfuerzo exigible por buscar y reclamar la verdadera información disponible. También las agencias reguladoras de todo el mundo, incluida la EMA, han mirado hacia otro lado al no conceder la importancia que merecían las señales de alerta emitidas por sus propios técnicos. Sería muy importante que las agencias realmente defendieran los intereses de los pacientes y avanzasen hacia una mayor transparencia sobre los datos que poseen.

Como resultado de todo lo anterior, se ha generalizado la convicción de que los nuevos anticoagulantes orales son seguros y eficaces, y que estos no requieren monitorizar los parámetros de coagulación para su utilización. Paralelamente, también se está promoviendo la idea de que es necesario aumentar la cantidad de personas anticoaguladas, en línea con el mensaje repetido en muchos otros campos de la medicina de que, cuanto más agresivos seamos en el abordaje de las enfermedades o factores de riesgo, el resultado será indefectiblemente mejor para la población.

Por poner un ejemplo, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) para el manejo de la fibrilación auricular<sup>28</sup> propone anticoagular a los varones con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 1$  y a las mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 2$ . Ello se basa en un estudio que la propia SEC encargó y que se realizó con la información de una base de datos inglesa (CALIBER). Esta base incluye información de otras cuatro fuentes: parte de la información de atención primaria de la base CPRD GOLD, la base de episodios de hospitales (Hospital Episode Statistics, HES), datos de ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo del proyecto nacional sobre Audit de Infarto de Miocardio, y datos de mortalidad del Office National Statistics.

Cuando la SEC publicó esta recomendación, el trabajo que supuestamente sustentaría dicha recomendación ni siquiera se había publicado; se hizo un año después<sup>29</sup>. En este artículo se puede ver que, en la población general, se empieza a obtener algún beneficio neto por el tratamiento con anticoagulantes a partir de un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 3$ . Por debajo de esta cifra, no hay diferencias estadísticamente significativas entre tratar y no tratar. En el caso de los hombres, se observa algún beneficio neto a partir de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 2$  (aunque los que puntúan "2" tienen beneficios clínicamente irrelevantes). En el caso de las mujeres, solo se observa beneficio con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 3$ . Por tanto, la recomendación de la Guía de la SEC no se justifica con los datos del estudio al que hacen referencia.

Por otro lado, hay otros trabajos que plantean que el uso de la escala CHADS<sub>2</sub> tiene un mejor valor predictivo que la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc en pacientes ancianos con fibrilación auricular, que es la población fundamental en esta patología<sup>30</sup>. Cuando menos cabría esperar que las sociedades científicas considerasen la posibilidad de evaluar con rigor estas cuestiones, pero no parece que esto ocurra.

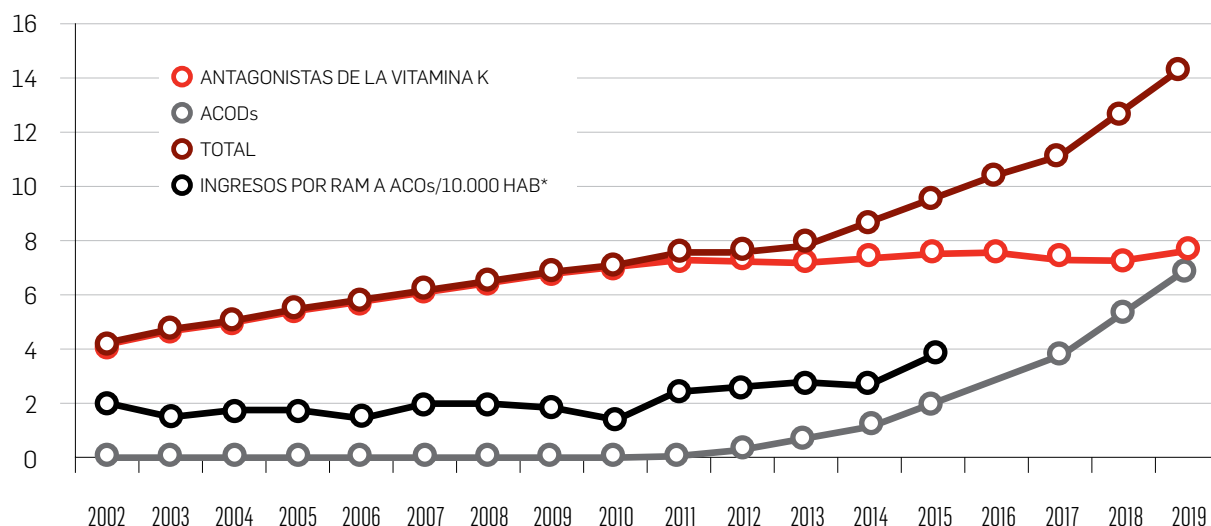


A lo largo de los últimos años se han publicado numerosos estudios observacionales y en la vida real que tratan de aportar información complementaria acerca de la eficacia y seguridad de los ACODs. Un análisis pormenorizado de estos estudios requeriría su abordaje en un artículo separado. No obstante, puede destacarse que la gran mayoría de estos estudios se han realizado en bases de datos no validadas, presentan metodologías con importantes debilidades y se identifican sesgos que tienden a favorecer los resultados de los ACODs.

En el SNS-O hemos estudiado la evolución de los ingresos hospitalarios ocasionados por los anticoagulantes y el uso de anticoagulantes desde 2002 hasta

la actualidad (figura 1). Se puede observar que, desde la comercialización de los ACOD, el crecimiento de los antagonistas de la vitamina K se ha estancado, mientras que el crecimiento global del uso de anticoagulantes se realiza a expensas de los ACOD. También se observa un incremento de los ingresos hospitalarios causados por los anticoagulantes a partir de 2010, que coincide con el incremento de uso de los ACOD. Este dato hay que tomarlo con cautela al tratarse de un estudio ecológico y, por tanto, sería imprudente realizar imputaciones de causalidad. Sin embargo, hay que reconocer que la señal observada es importante y sería irresponsable no estudiar la hipótesis de que el uso de los ACOD estuviera asociado a un aumento de ingresos hospitalarios.

**Figura 1.** Consumo de anticoagulantes en Navarra e ingresos ocasionados por los anticoagulantes.



(\*) Los ingresos por RAM debidos a ACODs se muestran hasta 2015 ya que en 2016 se pasó de la clasificación CIE-9 a CIE-10 y el código CIE-9 E934.2 no tiene equivalente en CIE-10.

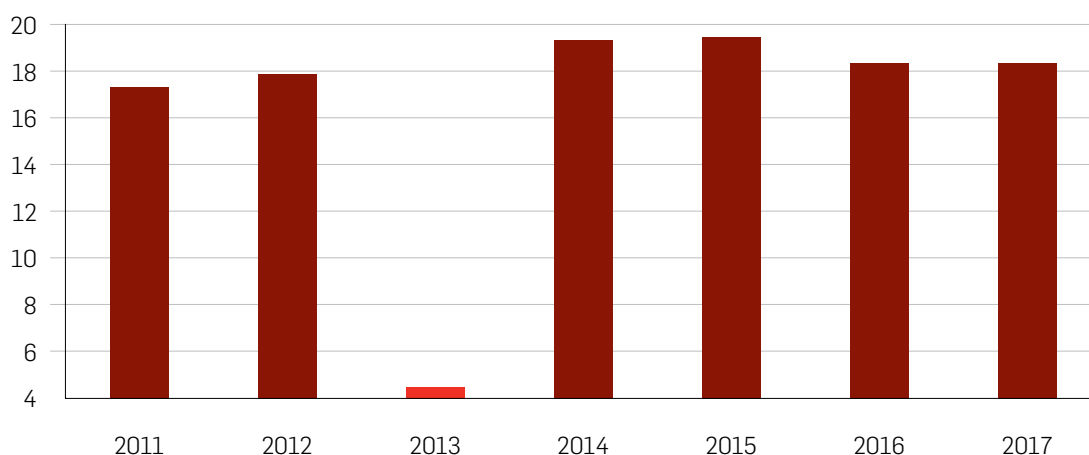
La figura 2 muestra la evolución de la tasa de ingresos hospitalarios en la población navarra >70 años motivada por ictus isquémico y hemorragias graves, apreciándose una cierta tendencia al alza desde el año 2011 hasta 2015 que parece reducirse, al menos parcialmente, a partir de 2016.

En Noviembre 2019 se publicó el protocolo del primer ensayo clínico aleatorizado que evaluará si es seguro sustituir un antagonista de la vitamina K por un ACOD en pacientes ancianos con fibrilación auricular (28). Está financiado por la Organización holandesa de Investigación y Desarrollo (*The Netherlands Organisation for Health Research and Development [ZonMw]*) y se espera obtener los resultados en 2022. En realidad, esta es la práctica habitual que se está consolidando en muchos pacientes pero, lamentablemente, sin datos que lo

avalen. Sin embargo, la información de este relevante ensayo clínico será accesible más de una década después del inicio de utilización de estos fármacos, cuando su patente ya haya finalizado.

Finalmente, el sistema público sanitario parece no percibir la necesidad de jugar un papel capital en esta controversia. Los sistemas de salud públicos deberían implicarse más en la promoción de ensayos clínicos independientes para dar respuesta a las preguntas urgentes e importantes que necesitamos responder y que las compañías farmacéuticas no quieren siquiera formular. También tienen una importante responsabilidad en la formación de sus profesionales de salud mediante actividades libres de conflictos de interés con las compañías que comercializan medicamentos. Probablemente hay todavía una gran oportunidad de mejora en estos aspectos.

**Figura 2.** Tasa de ingreso hospitalario por ictus isquémico + hemorragias graves en pacientes de la Comunidad Foral de Navarra mayores de 70 años (casos por 1.000 hab.).



Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (Navarra).

Nota: El dato correspondiente a 2013 sugiere un problema en la codificación de los diagnósticos de interés en dicho periodo y no debe considerarse como válido.



## Conclusiones

El rivaroxabán presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos que la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido. El ensayo se terminó prematuramente debido a este hecho. La AEMPS propone que, si el paciente está en tratamiento con un ACOD, se valore la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

Se han suspendido anticipadamente otros tres ensayos clínicos: uno por aumento de la mortalidad en el grupo rivaroxabán respecto a clopidogrel en reemplazo valvular aórtico transcatóter; el segundo, por una relación beneficio-riesgo desfavorable respecto al AAS en la prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido; el tercero, por un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado con dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

En un ensayo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, se observó un beneficio clínico irrelevante de rivaroxabán+AAS frente a AAS y la ausencia de beneficio del rivaroxabán en monoterapia frente a AAS. En el caso del síndrome coronario agudo, el beneficio clínico neto de rivaroxabán frente a placebo es dudoso a causa de un mayor riesgo de sangrado mayor con el anticoagulante.

En un ensayo en pacientes con insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria, el rivaroxabán no aportó ningún beneficio en la prevención del tromboembolismo frente a placebo, mientras que produjo un aumento significativo de la incidencia de hemorragias graves.

En cuanto al uso de rivaroxabán durante un periodo de tiempo corto, en pacientes hospitalizados por patología médica aguda los resultados fueron peores que con enoxaparina. Cuando se utilizó después de la hospitalización por patología médica aguda, no se observó beneficio alguno en la reducción de tromboembolismo venoso sintomático ni en la mortalidad en comparación con placebo. Sin embargo, se observó un aumento significativo de la incidencia de hemorragias.

En pacientes oncológicos, en prevención de tromboembolismo recurrente, el edoxabán presentó peor beneficio clínico neto que la dalteparina. En la prevención de tromboembolismo en pacientes de riesgo, tanto apixabán como rivaroxabán presentaron un beneficio clínico nulo o dudoso frente a placebo.

**Los antagonistas de la vitamina K deberían ser siempre la primera opción de tratamiento cuando sea necesario anticoagular a los pacientes. Los ACOD deberían restringirse a los casos en que los antagonistas de la vitamina K estén contraindicados, no se toleren, o no sea posible mantener unos niveles de INR dentro del rango terapéutico.**





## EL RINCÓN DEL PACIENTE

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ

CARDIÓLOGO Y MIEMBRO  
DEL COMITÉ DE REDACCIÓN  
DEL BIT NAVARRA

Un día un paciente portador de una prótesis aórtica mecánica, que precisa tratamiento anticoagulante permanente me hizo una pregunta. Él sabía, por un amigo, que se había comercializado un tipo de fármacos anticoagulantes que tenían la ventaja de que no era necesario realizar controles de manera regular y, además, no era preciso tener cuidado con determinados alimentos, alcohol, etc. ¿Por qué ese medicamento no se lo indicaban a él en lugar del que tomaba y que necesitaba controlar cada cierto tiempo? Además, tenía la experiencia de que, muchas veces, si le indicaban otros medicamentos, especialmente antibióticos, se le iba el control del anticoagulante a las nubes.

Le contesté que a los pacientes portadores de prótesis cardiacas mecánicas, incluso en posición aórtica y ritmo sinusal, que en principio presentan una menor incidencia de fenómenos tromboembólicos, no se indicaba este tipo de fármacos por los resultados observados en un estudio<sup>3</sup>. Se trataba de un ensayo clínico que se interrumpió antes de lo previsto porque el número de embolismos y de complicaciones hemorrágicas era mayor entre los pacientes que tomaban el nuevo fármaco respecto a los que seguían tratamiento anticoagulante como el suyo.

El paciente, sorprendido, me preguntó por la razón de este hecho y no supe darle una respuesta cierta... ¿Los mecanismos de trombosis serían diferentes? ¿Las dosis del fármaco a ensayar no serían las adecuadas? Pero tampoco supe explicar por qué esas dosis "inadecuadas" producen, al mismo tiempo, más trombosis y más complicaciones hemorrágicas.

En resumen, tiempo después sigo sin saber qué contestarle al paciente.



## Bibliografía

1. Imízcoz M, Erviti J. ¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular? BIT Boletín Inf Farmacoter Navarra [Internet]. 2011;19(3):29-43.
2. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín Inf Farmacoter Navarra [Internet]. 2016;24(1):1-12.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-14.
4. MUH (FV) 17/2012. Dabigatrán etexilato (PRADAXA®): contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Agencia Española Medicam y Prod Sanit AEMPS. 2012;1-2.
5. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132(13):1365-71.
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios A. Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis. MUH(FV), 8/2019 [Internet]. 2019;(08):2.
7. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban versus Vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome a randomized noninferiority trial. Ann Intern Med. 2019;171(10):685-94.
8. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med [Internet]. 2019;1-10.
9. Laboratorios Bayer. Xarelto (rivaroxaban): interrupción prematura de un estudio en curso tras detectarse un aumento de la mortalidad por todas las causas y de los acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatóter. Cart a Prof Sanit [Internet]. 2018;1-4.
10. Collet JP, Berti S, Cequier A, Van Belle E, Lefevre T, Leprince P, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. Am Heart J [Internet]. 2018;200:44-50.
11. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(23):2191-201.
12. Wise J. Anticoagulant trial to prevent recurrent stroke stops early because of risk of bleeding. Bmj. 2018;2160(May):k2160.
13. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018;380:1906-17.
14. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients with Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(12):1457-65.
15. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med [Internet]. 2013;368(6):513-23.
16. CHMP. Refusal of the marketing authorisation for Dextience (betrixaban) Outcome. Eur Med Agency [Internet]. 2018;44(July):0-1.
17. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2016;375(6):534-44.
18. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. N Engl J Med. 2018;379(12):1118-27.
19. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghide M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. N Engl J Med [Internet]. 2018;379(14):1332-42.
20. Mega J, Braunwald E, Wiviott S, Bassand J-P, Bhatt D, Bode C. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9-19.
21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-30.
22. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):711-9.
23. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020;1-9.
24. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-24.
25. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):720-8.
26. Samana M, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. N Engl J Med. 2020;1-10.
27. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.

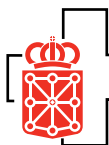


28. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893–962.

29. Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas JP, et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. Heart. 2017;103(3):210–8.

30. Xing Y, Ma Q, Ma X, Wang C, Zhang D, Sun Y. CHADS2 score has a better predictive value than CHA2DS2-VASc score in elderly patients with atrial fibrillation. Clin Interv Aging. 2016;11:941–6.

31. Joosten LPT, Van Doorn S, Hoes AW, Nierman MC, Wiersma NM, Koek HL, et al. Safety of switching from Vitamin K antagonist to non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: Rationale and design of the FRAIL-AF randomised controlled trial. BMJ Open. 2019;9(12):1–8.



## Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

### ISSN

1138-1043

### DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

### INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429047  
F 848429010

### E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

### Web

www.bit.navarra.es

### COMITÉ EDITORIAL

#### PRESIDENTE

Antonio López Andrés

#### VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray

Idoia Gaminde Inda

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

Juan Simó Miñana

Amaya Echeverría Gorriti

#### EDITOR

Javier Garjón Parra