



ORIGINAL

¿Son los nuevos anticoagulantes orales iguales a las antivitaminas K para la isquemia aguda de los miembros inferiores? Revisión sistemática de la evidencia



J. de Haro*, S. Bleda, C. Varela, C. Cañibano y F. Acin

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 9 de julio de 2015; aceptado el 2 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Isquemia aguda de miembros inferiores;
Fibrilación auricular;
Antagonistas de la vitamina K;
Apixaban;
Dabigatran;
Rivaroxaban

KEYWORDS

Acute limb ischaemia;
Auricular fibrillation;
Vitamin K antagonists;
Apixaban,
Dabigatran;
Rivaroxaban

Resumen

Introducción: Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatran, ribaroxaban y apixaban) se presentan como alternativas a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular (FA). No existen ensayos clínicos que comparen directamente estos fármacos para la prevención de la isquemia aguda (IA) de miembros inferiores.

Material y métodos: Este estudio presenta los ensayos clínicos aleatorizados (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) que describen la capacidad de prevención de IA entre estos nuevos fármacos.

Resultados: Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado en diversos ensayos clínicos y metaanálisis una eficacia similar a los AVK en la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico con un menor número de complicaciones en pacientes con FA no valvular.

Conclusiones: Todavía no disponemos de evidencia de calidad sobre el efecto de estos fármacos para la prevención de la IA de miembros inferiores. Son necesarios futuros ensayos clínicos en esta dirección.

© 2015 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Are the new oral anticoagulants the same as vitamin K antagonists for acute lower limb ischaemia? A systematic review of the evidence

Abstract

Introduction: New oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban) are alternatives to vitamin-K antagonist (VKA) for preventing embolic events in patients with auricular fibrillation. So far, direct comparative studies between agents in prevention of acute limb ischaemia are unavailable.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: deharojoaquin@yahoo.es (J. de Haro).

Material and methods: The present study shows the outcome from the 3 randomised clinical trials (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) regarding acute limb ischaemia risk prevention.

Results: Novel oral anticoagulant therapies have shown a non-inferior efficacy compared with VKAs in lowering cerebrovascular ischaemic events and systemic embolism risk in several randomised clinical trials as well as in meta-analysis. Moreover, they have been shown to have a decreased complication rate in non-valvular auricular fibrillation.

Conclusions: There is no high quality evidence available on the effect of these treatments in preventing acute limb ischaemia.

© 2015 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad embólica como causa de isquemia aguda de las extremidades (IAE) es un problema común, asociado con una significativa morbimortalidad^{1,2}. El corazón es, con mucho diferencia, la fuente predominante de embolia arterial espontánea, citado como el origen de la embolia en el 80-90% de los casos³. La disritmia está actualmente asociada a embolia periférica en el 65-75% de los casos⁴. En este contexto, el árbol arterial del miembro inferior está involucrado en el 80-90% de los eventos embólicos producidos por cualquier causa^{5,6}.

Los anticoagulantes orales son la base del tratamiento para la prevención de la IAE en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular^{7,8}. Desde hace años, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han representado el tratamiento de preferencia, reduciendo el riesgo de ictus y de embolia sistémica hasta en un 65%⁹. Debido a las limitaciones significativas relacionadas con el uso de los AVK, se han evaluado otros anticoagulantes alternativos en los últimos años. Tres fármacos, apixaban, dabigatran y el rivaroxaban, han sido estudiados en pacientes con FA no valvular y han demostrado, al menos, su «no inferioridad» respecto de los AVK¹⁰⁻¹².

La eficacia comparativa entre estos nuevos anticoagulantes orales en cuanto a la prevención de la isquemia aguda de miembros inferiores aún no está clara debido a la ausencia de estudios de comparación directa¹³. El objetivo del presente estudio es el de describir la evidencia disponible sobre la posible eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la IAE en pacientes con FA. Esta información podría ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y en el diseño de nuevos estudios sobre la eventual eficacia de estos nuevos fármacos en pacientes con enfermedad vascular.

Material y métodos

Existen actualmente en la literatura 3 ensayos clínicos que analizan la eficacia relativa y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, apixaban¹², dabigatran¹⁰ o rivaroxaban¹¹, comparados con warfarina en pacientes con FA. Cada uno de ellos fue diseñado para determinar una eventual «no inferioridad» del fármaco a estudio frente a

la warfarina con respecto al *endpoint* combinado de ictus y embolismo sistémico.

En el ensayo ARISTOTLE, 18.201 pacientes con FA no valvular fueron aleatorizados a tratamiento con apixaban 5 mg 2 veces al día o a tratamiento con warfarina¹². En el estudio RE-LY, 18.113 pacientes con FA no valvular fueron aleatorizados a uno de 3 brazos de tratamiento: dabigatran 110 mg 2 veces al día, dabigatran 150 mg 2 veces al día, o warfarina^{10,14}. La dosis de 150 mg fue la usada en el presente análisis debido a que es la posología indicada en la actualidad para pacientes con FA. El ensayo ROCKET-AF comparó el efecto del rivaroxaban administrado a dosis de 20 mg diarios con el de la warfarina en 14.264 pacientes con FA no valvular¹¹.

Estos 3 ensayos clínicos aleatorizaron un total de 44.563 pacientes, 22.327 a nuevos anticoagulantes orales y 22.236 a warfarina. El tiempo de seguimiento medio osciló entre 657 y 730 días, y la edad media entre los 70 y los 73 años. La puntuación CHADS 2 media osciló entre 2,1 y 3,5. La prevalencia de mujeres en las poblaciones a estudio fue del 35-40%, y el tiempo medio de warfarina en rango fue del 55-64%.

Resultados y discusión

En el ensayo ARISTOTLE se usó análisis por intención de tratar en todos los objetivos de eficacia, pero en ninguno de los objetivos de seguridad, para los cuales, solo los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis del fármaco estudiado fueron considerados para el análisis¹². Por lo tanto, este estudio fue considerado también como de «imposible determinación» en el dominio de otras fuentes de sesgo. El mencionado análisis de seguridad excluyó 61 casos de 18.201 pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar. Con estas limitaciones, el ensayo concluyó que, en pacientes con FA, el tratamiento con apixaban es superior a la warfarina para la prevención del embolismo en miembros inferiores, con un menor riesgo de sagrado y una menor mortalidad.

En el estudio ROCKET-AF, un ensayo clínico cuyo objetivo primario fue de «no-inferioridad», se realizó un análisis de eficacia y seguridad basado en un *per protocolo* y *as-treated populations* en vez de en un análisis por intención de tratar¹¹. Estos análisis son apropiados para los diseños de no-inferioridad, no obstante, alteran de forma significativa la integridad de la aleatorización, dando lugar a potenciales

sesgos de confusión y de selección. Aunque se proporcionó un análisis por intención de tratar para los objetivos de eficacia primarios combinados de ictus y embolismo sistémico, dicho análisis no fue proporcionado para otros objetivos de eficacia y seguridad⁴. Consecuentemente, el estudio ROCKET-AF fue considerado como de «imposible determinación» para el dominio de otras fuentes de sesgo. De forma significativa, la población *as-treated* excluida fue de 28 casos de 14.264 pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar. Con estas limitaciones, el ensayo concluyó que, en pacientes con FA, el tratamiento con rivaroxaban es «no inferior» a la warfarina para la prevención de embolismo en miembros inferiores. En este sentido, el riesgo de sangrado mortal y de sangrado intracraneal fue significativamente menor en los pacientes tratados con rivaroxaban.

En el estudio RE-LY no existió enmascaramiento para el paciente en la asignación a dabigatran o a warfarina^{10,15}. No obstante, sí se realizó enmascaramiento en la determinación de los eventos a estudio y en el análisis de los resultados para todos los investigadores, miembros de los centros de coordinación y patrocinadores. Por lo tanto, el riesgo de sesgo en el ensayo RE-LY fue descrito como bajo para el dominio de enmascaramiento. Con estas limitaciones, el estudio evidenció que la administración de dabigatran a dosis de 110 mg en pacientes con FA estuvo asociada a tasas de embolismo en miembros inferiores similares a las obtenidas tras el uso de warfarina con menos riesgo de hemorragia mayor. Dosis de dabigatran de 150 mg se asocian con menores tasas de embolismo en miembros inferiores que la warfarina, aunque con un riesgo similar de sangrado.

Además de estos ensayos clínicos, 3 metaanálisis de comparación indirecta que evalúan las estrategias farmacológicas para prevenir el ictus en pacientes con FA han sido publicados en la última década¹⁶⁻¹⁸. Roskell et al.¹⁷ llevaron a cabo una comparación indirecta y un metaanálisis basado en los recursos disponibles en Internet de todos los agentes farmacológicos comparados con dabigatran. En este estudio, los autores señalaron que el dabigatran es capaz de reducir la incidencia del *endpoint* compuesto de ictus y embolismo sistémico y la mortalidad en comparación con la warfarina, con diversos agentes antiagregantes o placebos. Sus resultados son consistentes con los obtenidos en un estudio recientemente publicado en el que se mostró una eventual superioridad del apixaban sobre la aspirina en la reducción del riesgo de ictus o embolismo sistémicos, sin un incremento en el riesgo de sangrado mayor o de hemorragia intracraneal en pacientes no susceptibles de tratamiento con warfarina¹⁹. Baker et al. limitaron el análisis exclusivamente a los anticoagulantes orales más nuevos, rivaroxaban y apixaban, comparados con warfarina, y obtuvieron los primeros datos sobre estos nuevos fármacos que no habían sido incluidos en los metaanálisis previos¹⁸. Los autores concluyeron que apixaban reduce el riesgo de sangrado mayor y sangrado gastrointestinal en comparación con dabigatran y rivaroxaban, mientras que dabigatran disminuye la incidencia del evento compuesto de ictus y embolismo sistémicos y de ictus en comparación con rivaroxaban.

Los AVK son frecuentemente infrutilizados debido a la necesidad de una monitorización sistémica y a los riesgos de sangrado derivados de su uso²⁰. Solo el 50-60% de los pacientes con FA en los que está indicada la anticoagulación

realmente la reciben²⁰. Además, los pacientes en tratamiento con AVK se encuentran fuera del rango terapéutico durante el 30-50% de la duración del tratamiento²¹. Consecuentemente, se requieren nuevos agentes farmacológicos que puedan servir como alternativa a los AVK en el tratamiento anticoagulante de larga duración para la FA. Dada la reciente aprobación por la Food and Drug Administration estadounidense del dabigatran y el rivaroxaban como agentes farmacológicos para la prevención del ictus en pacientes con FA, se requieren nuevas evidencias en la comparación de las nuevas alternativas terapéuticas para guiar la decisión clínica en lo referente a la reducción del riesgo de isquemia aguda de miembros inferiores.

En este contexto, la IAE continúa siendo una importante causa de mortalidad, morbilidad y de gasto de los recursos sanitarios que podría ser prevenida en un gran número de pacientes. Además, la población afectada consta de un gran grupo de alto riesgo de mortalidad en el medio-plazo y representa un objetivo ideal en el que mejorar los esfuerzos preventivos en el contexto actual de los sistemas de salud, que continúan intentando reducir las consecuencias económicas y humanas derivadas de los frecuentes ingresos hospitalarios de los pacientes con enfermedades crónicas. Por este motivo, y teniendo en cuenta los resultados de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA, es muy probable que estos fármacos representen una alternativa eficaz y más segura que los AVK para la prevención de la IAE. No obstante, en la actualidad no se dispone de evidencia científica suficiente que apoye su uso, situación que pone de manifiesto la necesidad de nuevos ensayos clínicos en esta dirección.

Un gran número de factores, como la efectividad, vía de administración, coste, facilidad en la reversión del efecto y eventos adversos deben tenerse en cuenta en la decisión de qué anticoagulante oral podría ser indicado en pacientes con FA con riesgo de IAE. Dabigatran y apixaban deben ser administrados en 2 dosis diarias; sin embargo rivaroxaban puede ser administrado en una única dosis cada 24 h. Diversos estudios han demostrado que dabigatran²² y rivaroxaban²³ representan estrategias coste-efectivas en la prevención del ictus en la FA. En un estudio, Eerenberg et al.²⁴ observaron que el uso de complejos de concentrados de protrombina es capaz de revertir la actividad del rivaroxaban, pero no del dabigatran en una pequeña muestra de voluntarios sanos. Estos factores deben ser tomados en cuenta durante la decisión clínica sobre el agente farmacológico más apropiado para cada paciente específico.

Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado en diversos ensayos clínicos y metaanálisis una eficacia similar a la warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico con un menor número de complicaciones en pacientes con FA no valvular. No obstante, todavía no disponemos de evidencia de calidad sobre el efecto de estos fármacos para la prevención de la IAE. Son necesarios futuros ensayos clínicos en esta dirección.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Current management of acute leg ischaemia: Results of an audit by the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Br J Surg*. 1998;85:1498–503.
- Kempe K, Starr B, Stafford JM, Islam A, Mooney A, Lagergren E, et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.273> [Epub ahead of print].
- Greenberg RK, Ouriel K. Arterial thromboembolism. En: Rutherford Vascular Surgery. Philadelphia: Ed. Elsevier Saunders; 2006. p. 959–71.
- Fogarty T, Daily P, Shumway N, Krippaehne W. Experience with balloon catheter technique for arterial embolectomy. *Am J Surg*. 1971;122:231–6.
- Tawes RL Jr, Harris EJ, Brown WH, Shoor PM, Zimmerman JJ, Sydorak GR, et al. Acute limb ischemia: Thromboembolism. *J Vasc Surg*. 1987;5:901–3.
- Ljungman C, Holmberg L, Bergqvist D, Bergström R, Adami HO. Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischaemia. Time trends in a defined Swedish population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:176–82.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen K, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:223–42.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e531S–75S.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492–501.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
- Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:1052–4.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875–6.
- Ezekowitz MD, Connolly SJ, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805–10.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166:1269–75.
- Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2010;104:1106–15.
- Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:711–9.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
- Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;116:449–55.
- Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: A systematic review and meta-regression. *Chest*. 2006;129:1155–66.
- Shah SV1, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562–70.
- Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:845–51.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573–9.