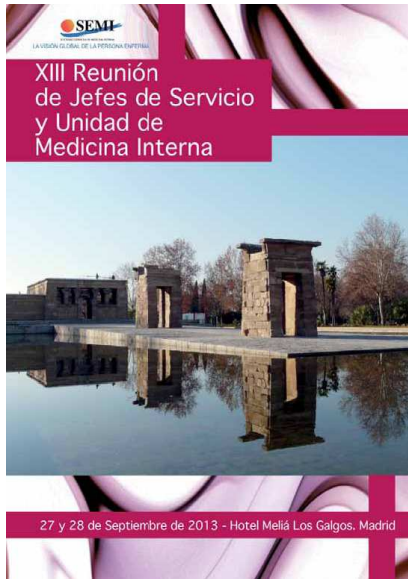
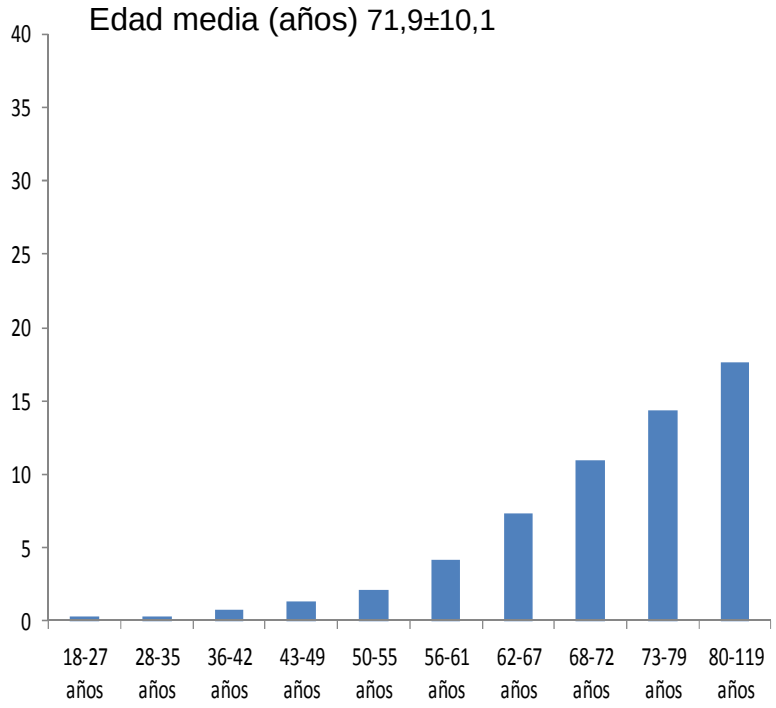


Aportaciones de Rivaroxabán a los pacientes con FA en Medicina Interna

Carmen Suárez
Medicina Interna
Hospital Universitario de La Princesa

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

Prevalencia de FA en España según edad. Estudio Val-FAAP



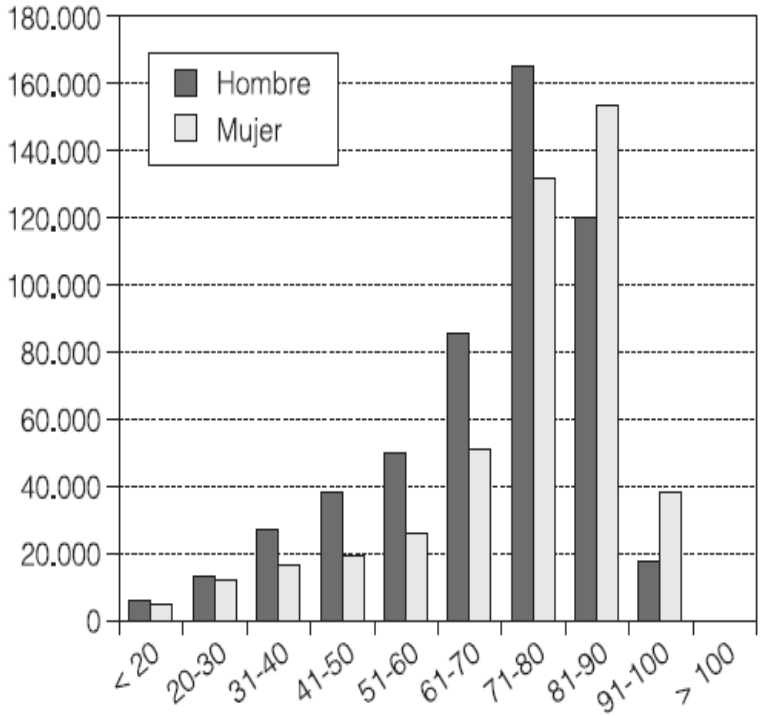


Figura 1 Distribución por edad y sexo de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna los años 2005-2006.

Barrios V, Rev Esp Cardiol 2012; 65: 47-53.

Tabla 5 Diagnósticos secundarios más frecuentes

CIE-9	Diagnósticos	N.º de pacientes (%)
401.9	Hipertensión arterial	286.495 (29,1%)
250.0	Diabetes mellitus	255.022 (25,9%)
427.3	Fibrilación auricular	199.000 (20,2%)
272.0, 272.4	Hipercolesterolemia	106.738 (10,9%)
305.1	Tabaquismo	93.477 (9,5%)
278.0	Obesidad	67.124 (6,8%)
290.xx	Demencia	56.156 (5,7%)
303; 305.0; V11.8	Alcohol	31.140 (3,2%)

CIE: clasificación internacional de enfermedades.

Med Clin (Barc). 2011;xx(x):xxx-xxx

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original

Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE

Alfonso López Soto[a,*], Francesc Formiga[b], Xavier Bosch[a] y Javier García Alegría[c], en representación de los investigadores del estudio ESFINGE[◇]

[a] *Servicio de Medicina Interna, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

[b] *Servicio de Medicina Interna, Instituto de Investigación de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

[c] *Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España*

- Edad media 82 años
- Prevalencia de FA mayor del 31%
- Mayoritariamente por enfermedad valvular y cardiopatía HTA
- Causa del ingreso: >50% causa CV (35% IC, 10% FA)
- Mortalidad cercana al 10%: ICC (29%), IAM (11%), ictus (13%)

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

Med Clin (Barc). 2012 Mar 17;138(6):231-7.

Diagnóstico principal, factores de riesgo y comorbilidad de los pacientes con fibrilación auricular (N = 922)

	Pacientes	Porcentaje
Diagnóstico principal al ingreso		
Enfermedad cardiovascular	464	50,3
Patología infecciosa	198	21,5
EPOC	53	5,7
Patología digestiva	54	5,9
Neoplasias	27	2,9
Enfermedad hematológica	24	2,6
Insuficiencia renal	19	2,1
Otras	79	8,6
Factores de riesgo vascular		
Antecedentes familiares	58	6,3
Tabaquismo activo	46	5
Ex fumador	277	30
Hipertensión arterial	740	80,3
Dislipidemia	336	36,4
Diabetes mellitus	352	38,2
Comorbilidad no cardiaca		
Insuficiencia renal*	351	38,1
Enfermedad pulmonar	352	38,2
Hipertiroidismo	21	2,27
Hipotiroidismo	66	7,2

*Filtrado glomerular < 60 ml/min.

Med Clin (Barc). 2012 Mar 17;138(6):231-7.

Principales tratamientos concomitantes en los 3 meses previos al ingreso (N = 881)

	Pacientes	Porcentaje
Prevención tromboembólica	813	92,3
Antagonistas vitamina K	499	56,6
Ácido acetilsalicílico	242	27,5
Otros antiagregantes	0,72	8,1
Diuréticos	651	70,6
Inhibidores de la ECA	368	39,9
Estatinas	291	31,6
Antagonistas receptor ATII	228	24,7
Antidiabéticos orales	225	24,4
Insulina	113	12,3
Antagonistas del calcio	102	11,1
Otros hipolipidemiantes	57	6,2
Otros antihipertensivos	53	5,7

Med Clin (Barc). 2012 Mar 17;138(6):231-7.

EL RETO DEL PACIENTE ANCIANO…..

- El paciente anciano presenta mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas en el contexto de FA y, de presentarlas, son más invalidantes

- El riesgo de complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento anticoagulante es mayor

- Es el paciente más frecuentemente pluripatológico y polimedicado.

El internista es consciente de la importancia de valorar riesgo/beneficio en sus pacientes.

Ventajas de nuevos ACOS

- Igual o superior en eficacia,
- Igual de seguros al tratamiento convencional.
- Son una opción simple y segura
- Rápida presentación de la acción: no precisan de otro fármaco en la fase aguda.
- Vida media corta – útil en sobredosificación.
- No precisan monitorización.
- Interacciones muy escasas.

¿Qué le preocupa al internista de los NACO?

- La falta de información en pacientes de edad avanzada, bajo peso y/o pluripatológicos.
- El que no se monitorice la función renal con la frecuencia requerida o en los momentos indicados en pacientes tratados con ellos
- El que el paciente /cuidador no sea consciente de que está con un anticoagulante
- El precio

Nuevos anticoagulantes orales en FA

Anticoagulantes orales	Estudio(ensayos Fase III)
Inhibidores directos de la trombina	
Dabigatrán	RE-LY[1-3]
Inhibidores directos del Factor Xa	
Rivaroxabán	ROCKET-AF[5]
Apixabán	ARISTOTLE[5]
	AVERROES[6]
Edoxabán	ENGAGE AF TIMI 48[7]

RE-LY y AVERROES están finalizados, otros todavía se están llevando a cabo
Los estudios anteriormente citados son ensayos aleatorizados en comparación con warfarina, excepto AVERROES, en el que se comparó apixaban con AAS en pacientes que no tomaban o no eran elegibles para AVK

1, Connolly *et al*, 2009; 2, Wallentin *et al*, 2009; 3, Oldgren *et al*, 2010; 4, Patel *et al*, 2010;
5, Lopez *et al*, 2010; 6, Eikelboom *et al*, 2010; 7, NCT00781391

Resumen Rocket AF: rivaroxabán vs warfarina en FA NV

- Eficacia:
  - Rivaroxaban no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus y la embolia fuera del SNC.
  - Rivaroxaban fue superior a la warfarina mientras los pacientes tomaban el fármaco de estudio.
  - En la intención-de-tratar, rivaroxaban no fue inferior a la warfarina, pero no alcanzó la superioridad.

- Seguridad:
  - Tasas similares de hemorragia y acontecimientos adversos.
  - Menos HIC y hemorragia mortal con rivaroxaban.

- **Conclusión:**
  - Rivaroxaban es una alternativa probada frente a la warfarina en pacientes con FA y riesgo entre moderado y elevado.

Patel MR, et al. N Engl.J Med. 2011; 365: 883-891

Demografía inicial: Rocket AF

	ROCKET AF rivaroxaban
Edad (media)	73 años
Uso previo de AVK	62%
ICC	63%
Hipertensión	90%
Diabetes	40%
Ictus previo / AIT / embolia sistémica	55%
IM anterior	17%
Media de $CHADS_2$	3,5
$CHADS_2$ 3-6	88%

ICC=Insuficiencia cardíaca congestiva, Connolly *et al*, 2009, Briefing Package FDA Adcom 2010

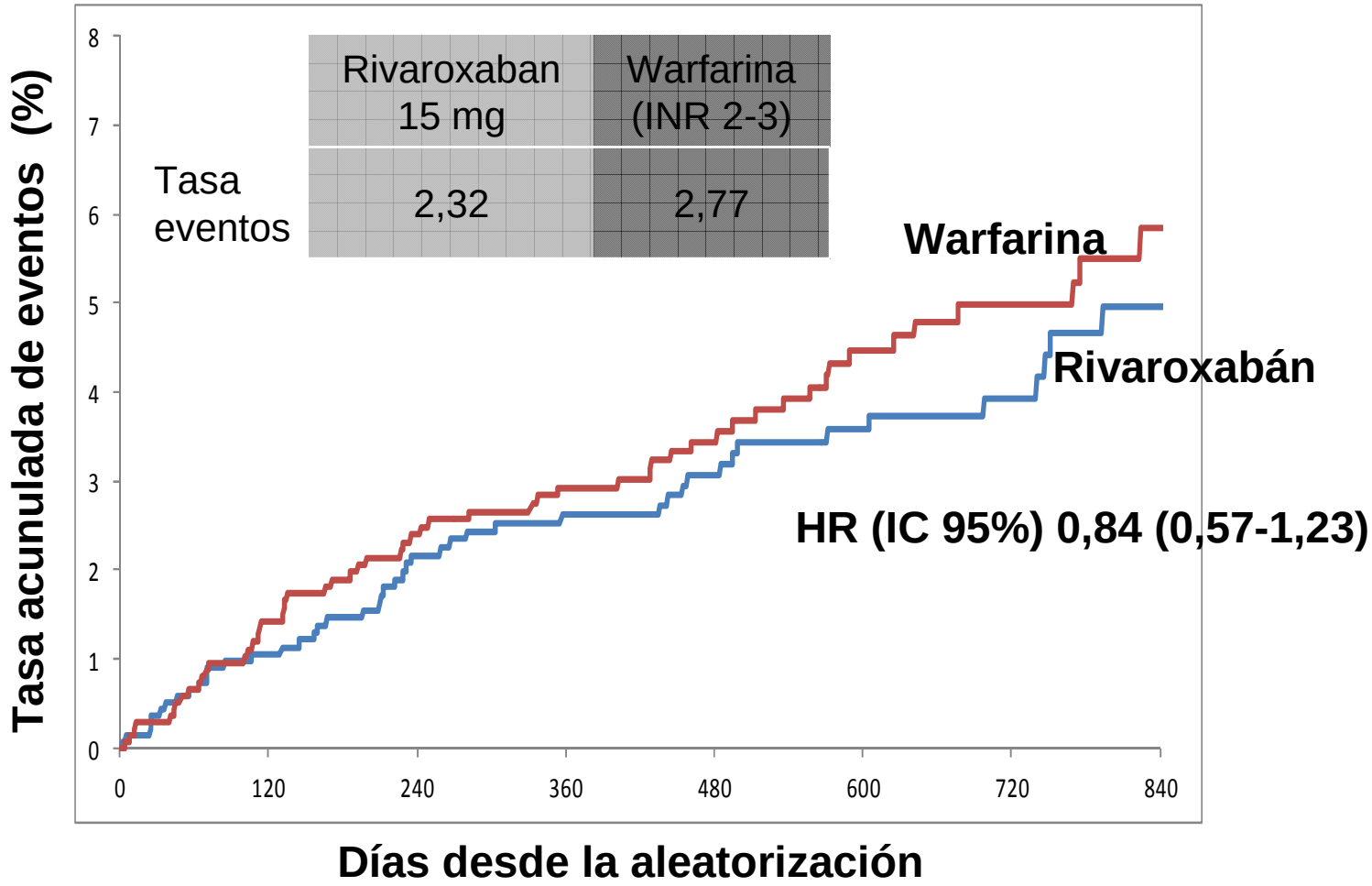
Variables secundarias de eficacia en el estudio ROCKET AF.

	Rivaroxaban	Warfarina		
	Tasa de acont.	Tasa de acont.	RR (IC del 95%)	Valor p
Muerte vascular, ictus, embolia	3,11	3,63	0,86 (0,74, 0,99)	0,034
Tipo de ictus				
Hemorrágico	0,26	0,44	0,59 (0,37. 0,93)	0,024
Isquémico	1,34	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
Desconocido	0,06	0,10	0,65 (0,25, 1,67)	0,366
Embolia fuera del SNC	0,04	0,19	0,23 (0,09, 0,61)	0,003
Infarto de miocardio	0,91	1,12	0,81 (0,63, 1,06)	0,121
Mortalidad por cualquier causa	1,87	2,21	0,85 (0,70, 1,02)	0,073
Vascular	1,53	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
No vascular	0,19	0,30	0,63 (0,36, 1,08)	0,094
Causa desconocida	0,15	0,20	0,75 (0,40, 1,41)	0,370

Las tasas de acontecimientos son 100 pacientes-año
Basado en la población de seguridad en-tratamiento

ROCKET-AF

Análisis en el subgrupo de pacientes con IR moderada (Cl 30-49 ml/m)



Fox KAA et al. Eur Heart J, 2011, 32: 2387-94

Rivaroxabán en insuficiencia renal

- En pacientes con insuficiencia renal moderada (**aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)** o grave **(aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min)** :
  - Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, la dosis recomendada es de **15 mg una vez al día** en lugar de 20 mg/ día.

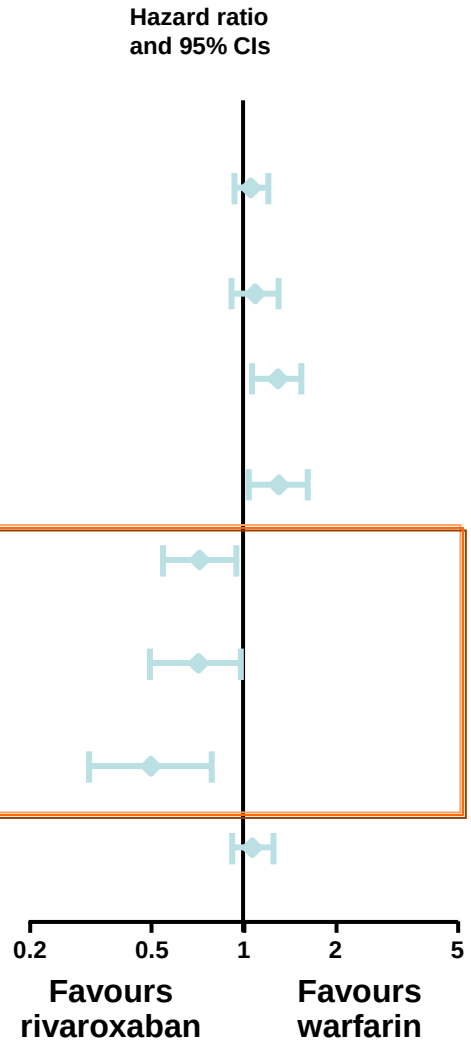
- Los limitados datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave **(aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min)** indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, rivaroxabán debe **usarse con precaución** en estos pacientes.

- **No** se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina **< 15 ml/min.**

Xarelto®. Ficha técnica.

ROCKET AF – bleeding analysis

Parameter	Rivaroxaban (N=7,111) n (% per year)	Warfarin (N=7,125) n (% per year)	Hazard ratio (95% CI)
Principal safety endpoint	1,475 (14.9)	1,449 (14.5)	1.03 (0.96,1.11)
Major bleeding	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 (0.90,1.20)
Haemoglobin drop (≥2 g/dl)	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 (1.03,1.44)*
Transfusion	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 (1.01,1.55)*
Critical organ bleeding	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 (0.53,0.91)*
Intracranial haemorrhage	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47,0.93)*
Fatal bleeding	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31,0.79)*
Non-major clinically relevant bleeding	1,185 (11.8)	1,151 (11.4)	1.04 (0.96,1.13)



Major bleeding from gastrointestinal site (upper, lower and rectal): rivaroxaban=224 events (3.2%); warfarin=154 events (2.2%); *p*<0.001*

Safety population – on-treatment analysis; *Statistically significant

Patel MR *et al,* 2011.

Guías sobre FA de la ESC de 2012: recomendaciones para los nuevos ACOs

Todos los NACOs están recomendados para SPAF en los pacientes con riesgo de ictus (CHA_2DS_2-Vasc ≥ 2) de forma preferible a un AVK

- **Rivaroxabán** 20 mg 1d
- **Rivaroxabán** 15 mg 1d con:
  - **HAS-BLED ≥ 3**
  - CrCl 30-49 ml/min
- Sin recomendación en la insuficiencia renal grave CrCl < 30 ml/min

Eficacia y seguridad de rivaroxaban en comparación con la warfarina en pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular en el ensayo ROCKET-AF

Punto final	Edad ≥ 75 años (n 6.229)			Edad < 75 años			Interacción valor p
	R (n=3.082) *	W (n=3.082) *	HR (95% IC) R vs. W	R (n=3.999) *	W (n=4.008)*	HR (95% IC) R vs. W	
Ictus y embolia sistémica[1]	2.29	2.85	0.80 (0.63 – 1.02)	2.00	2.10	0.95 (0.76 – 1.19)	0.31
Ictus fatal o discapacitante[1]	1.14	1.50	0.76 (0.55 – 1.06)	0.90	1.09	0.83 (0.60 – 1.15)	0.72
Mortalidad[2]	2.08	2.49	0.84 (0.64 – 1.07)	1.71	2.01	0.85 (0.66 – 1.09)	0.93
Hemorragia mayor[3]	4.86	4.40	1.11 (0.92 – 1.34)	2.69	2.79	0.964 (0.78 – 1.19)	0.34
Hemorragia intracerebral[3]	0.66	0.83	0.80 (0.499 – 1.282)	0.37	0.68	0.54 (0.33 – 0.89)	0.27
Hemorragia no mayor clínicamente relevante[3]	15.61	13.54	1.15 (1.03 – 1.23)	9.22	9.87	0.94 (0.83 – 1.05)	0.01

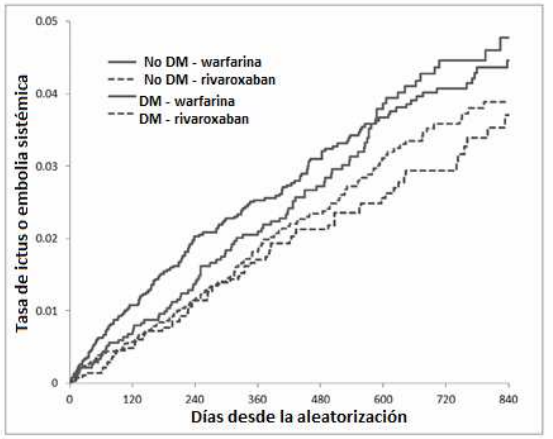
[1] Población ITT, [2] Población de seguridad excluyendo GPC, [3] Población de seguridad

* Tasas por 100 pacientes-años de seguimiento

✓ Rivaroxaban, vía oral una vez al día, en pacientes ancianos de alto riesgo con FA sin monitorización ni ajuste de dosis, fue favorable comparado con warfarina (requiere ajuste de dosis), al igual que fue favorable en la población total del ensayo ROCKET-AF.

Comparación de rivaroxaban con warfarina en pacientes con Fibrilación Auricular y Diabetes: análisis de subgrupos del ensayo ROCKET-AF. AHA 2012

Figura. Tasas acumuladas de ictus o embolia sistémica en pacientes con y sin diabetes, aleatorizados a rivaroxaban o warfarina.



Tasa	Pacientes con DM			Pacientes sin DM			Valor p
	R	W	HR (95% IC) R vs. W	R	W	HR (95% IC) R vs. W	
Eventos primarios	1.59	2.15	0.74 (0.54 – 1.01)	1.77	2.16		0.60
Ictus y embolia sistémica	1.32	1.56		1.43	1.66		0.95
Hemorragia mayor			0.98 (0.79 – 1.21)				0.84
Hemorragia mayor o NMCR			0.97 (0.86 – 1.08)				0.57
Tendencia ICH			0.50 (0.23 – 1.06)				0.070

* Tasas por 100 pacientes-años de seguimiento

✓ En comparación con la warfarina, la eficacia y seguridad relativa de rivaroxaban fue similar en pacientes con y sin DM, apoyando su uso como una alternativa a la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con DM y FA.

AHA 2012

Asociación de rivaroxaban con un menor riesgo de eventos tromboembólicos e ictus hemorrágico en pacientes con insuficiencia cardíaca: conclusiones del ensayo ROCKET-AF

- ✓ En el estudio ROCKET-AF, se evaluó diferencias entre los pacientes con y sin IC, y se comparó la eficacia y seguridad de rivaroxaban con warfarina en 9.019 pacientes con IC (63,2%).
- ✓ Los resultados fueron similares en pacientes con y sin IC. **En comparación con la warfarina, estimaciones puntuales sugieren un menor riesgo de ictus y embolia sistémica e ictus hemorrágico en pacientes con IC tratados con rivaroxaban.**

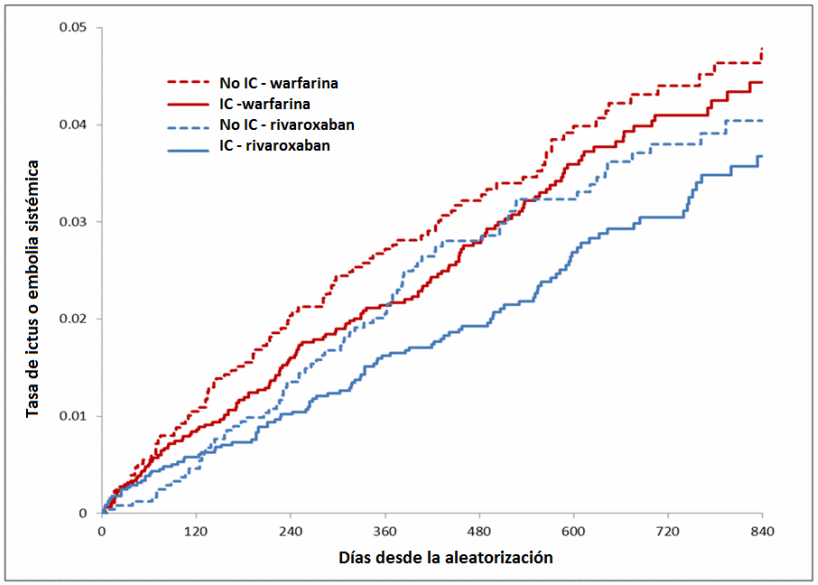


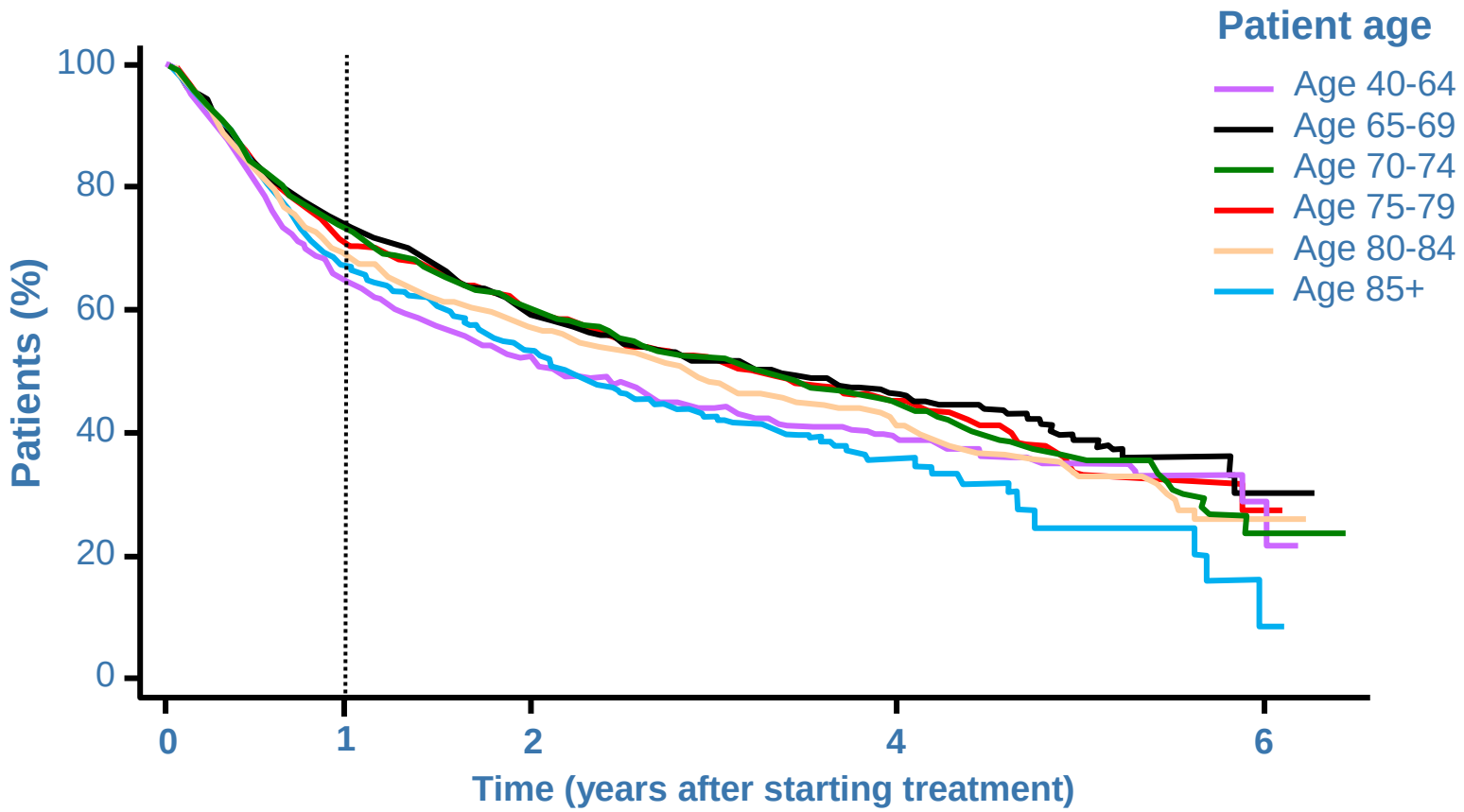
Figura. Tasa acumulada de ictus o embolia sistémica en pacientes estratificados por insuficiencia cardíaca (definida como historia de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección < 40%) y tratamiento.

Tasa	Pacientes con IC			Pacientes sin IC			Valor p
	R	W	HR (95% IC) R vs. W	R	W	HR (95% IC) R vs. W	
Ictus y embolia sistémica	1.55	2.07	0.74 (0.58 – 0.96)	1.94	2.28		0.47
Hemorragia NMCR			1.05 (0.96 – 1.16)				0.62
Ictus hemorrágico			0.38 (0.19 – 0.75)				0.006

* Tasas por 100 pacientes-años de seguimiento

Patients stop taking warfarin over time

~30% of AF patients treated with warfarin discontinued within 1 year
(from a total population of 41,910 AF patients in the UK General Practice Research Database



Adapted from Gallagher et al. J Thromb Haemost 2008;6:1500-6

Analysis of persistence of OACs using evidence from two different observational studies.

US database and a German registry

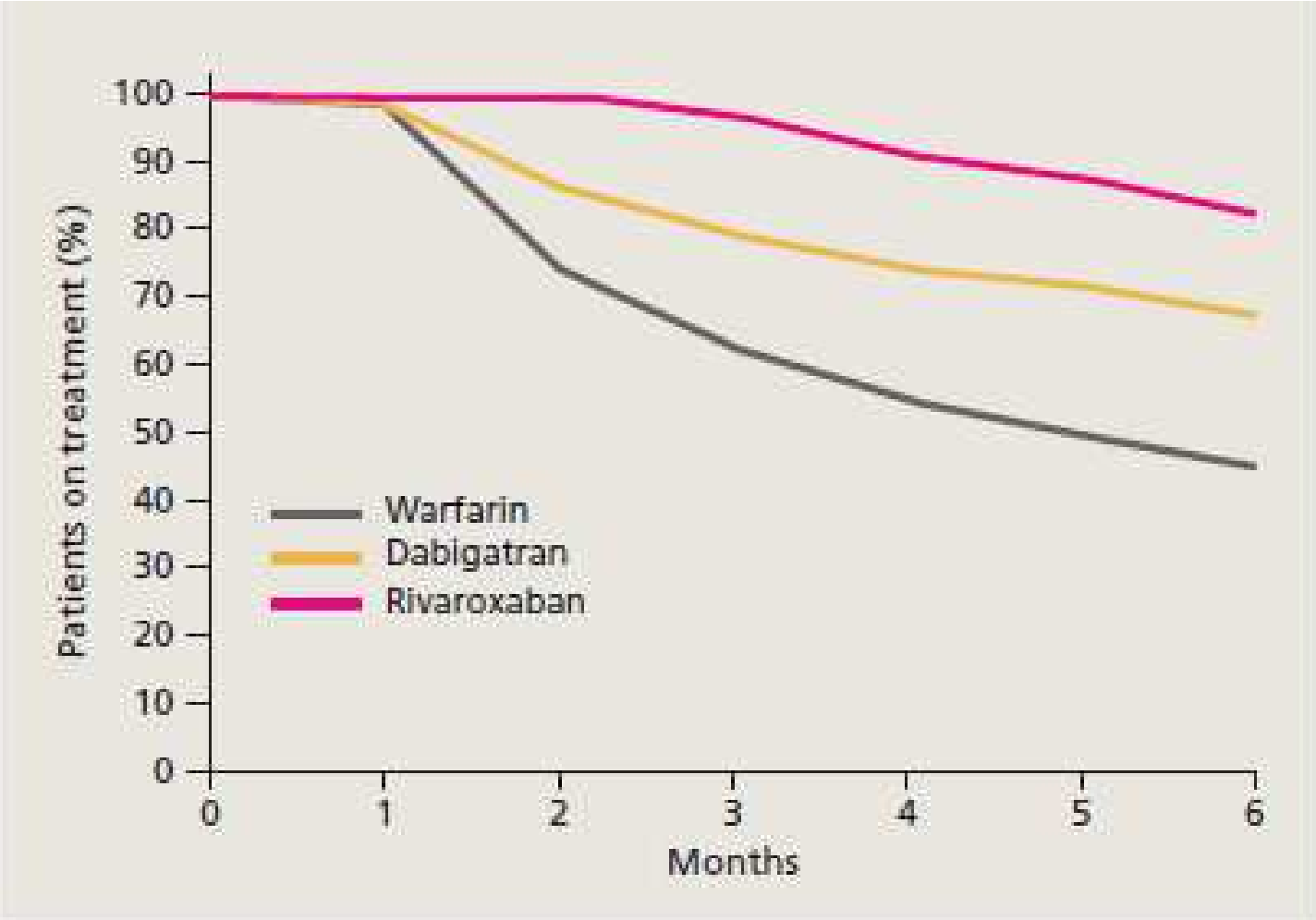
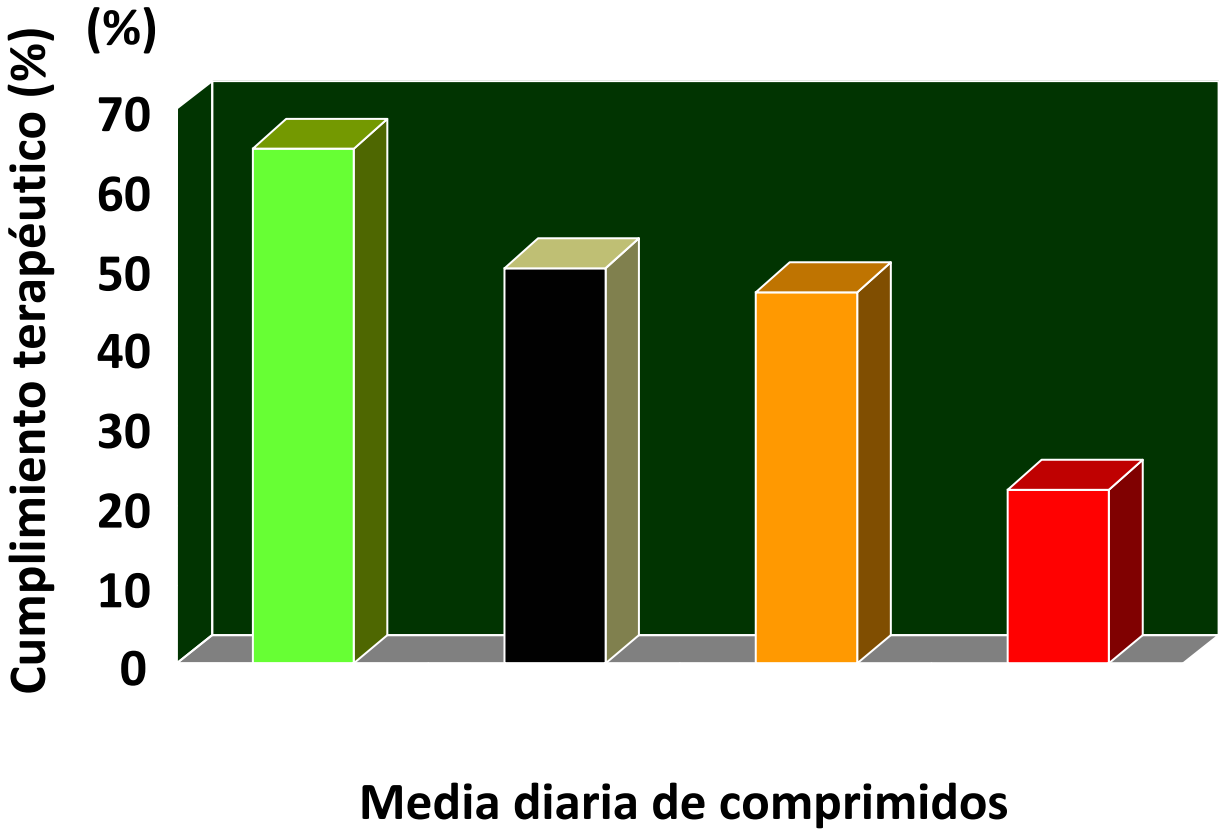


Figure 3. Estimated persistence on initial treatment over the first 6 months of therapy

Poster SEC 2013

Cumplimiento Terapéutico en Relación al Número Diario de Comprimidos



Mancia G et al. Am J Hypertens 1997; 10: 153S-158S

Indicaciones de NACO

- Pacientes con HS a AVK
- Antecedentes de hemorragia cerebral
- Pacientes con ictus isquémico que presentan criterios clínicos y de imagen de alto riesgo de HIC
- Antecedentes de fenómeno tromboembólico previo estando con AVK en rango
- Antecedentes de hemorragia graves estando con AVK en rango
- Pacientes en tratamiento con AVK y % de INR en rango <60% en los últimos 6 meses.
- Imposibilidad de acceso a controles

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT/V2/18122012

Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Dos situaciones de particular interés para los internistas

- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC**, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [29] y/o microsangrados corticales múltiples [30]. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC [20,21; ANEXO I];

- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

Conclusiones

- La FA es una patología altamente prevalente en los servicios de M. Interna.

- Los pacientes con FA que tratamos los internistas son pacientes añosos, pluripatológicos y polimedicados con alto riesgo trombótico y hemorrágico.

- Los nuevos ACO han demostrado ser fármacos al menos tan eficaces y seguros como los AVK en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular.

- Todos los NACO han demostrado reducir la incidencia de HIC de forma significativa.

- Rivaroxabán ha demostrado su beneficio en pacientes de edad avanzada, diabéticos, IR, IC, IAM previo y alto riesgo trombótico / hemorrágico.

- Su administración en un solo comprimido al día puede facilitar la adherencia.

- Es importante identificar adecuadamente a los pacientes que se van a beneficiar de su uso.