

## Los nuevos antitrombóticos y la decisión clínica

### *New Antithrombotic Agents and Clinical Decision-Making*

La anticoagulación oral con dicumarínicos en pacientes con fibrilación auricular crónica está basada en sólidas evidencias científicas. En el metaanálisis de los ensayos que evaluaron anticoagulación oral (ACO) con acenocumarol o warfarina en comparación con placebo, la reducción de eventos embólicos fue notable: 64% con un intervalo de confianza del 51% al 74%, (1) porcentaje inusualmente elevado respecto de cualquier otra intervención en cardiología.

Expresado en forma absoluta, la ACO en fibrilación auricular reduce 2,7 eventos por cada 100 pacientes tratados por año en prevención primaria y 8,5 eventos cada 100 pacientes/año en prevención secundaria luego de un accidente embólico.

Sin embargo, la ACO tiene múltiples limitaciones y problemas en la práctica clínica:

1. Requiere controles frecuentes, con el objetivo de mantener una RIN de entre 2 y 3.
2. Niveles menores de 2 se asocian con mayor riesgo de embolias y niveles superiores a 3, con mayor riesgo de hemorragias.
3. La incidencia de hemorragias mayores es del 1,5% al 2% por año y también aumenta la incidencia de su complicación más grave, la hemorragia intracerebral.
4. Muchos pacientes y médicos prefieren no usar la ACO para evitar los controles frecuentes y el riesgo de sangrado.
5. Su efecto es modificado por un número importante de fármacos y alimentos.

Para la decisión individual se balancea el riesgo de embolias con el riesgo hemorrágico. (2) En la práctica esto se puede evaluar con los puntajes de CHADS y HAS-BLED. (3, 4)

El puntaje CHADS otorga 1 punto para el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años y diabetes y 2 puntos para el

antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica. De acuerdo con las guías, los pacientes con puntajes de 2 o más deberían ser tratados con ACO.

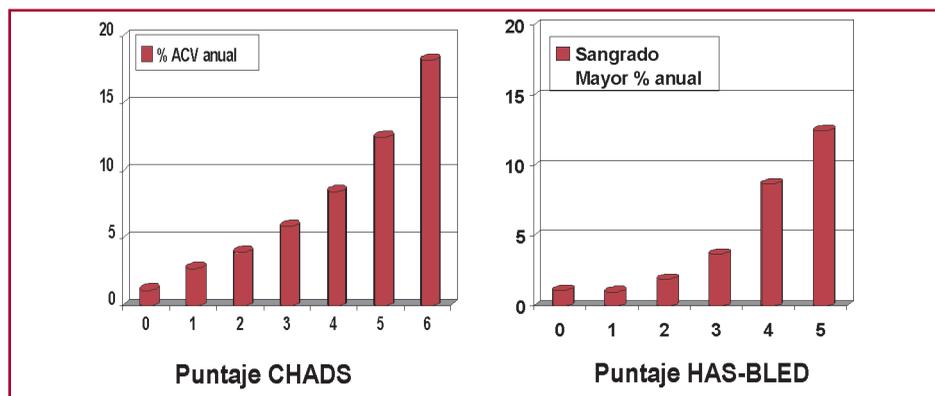
El puntaje HAS-BLED tiene un máximo de 9 puntos y otorga 1 punto para cada uno de los siguientes: hipertensión  $> 160$  mm Hg no controlada, ACV previo, edad  $\geq 65$  años, disfunción renal, disfunción hepática, uso de antiplaquetarios o AINE, antecedentes de sangrado, abuso de alcohol y control lábil de la RIN.

En la Figura 1 se representa el riesgo embólico de acuerdo con el puntaje CHADS y el riesgo hemorrágico según el puntaje HAS-BLED.

En un registro argentino de fibrilación auricular, (5) en 840 pacientes con una edad promedio de 71 años, el 85% de ellos con cardiopatías de base, la tasa de uso de ACO fue del 48,5%. Excluyendo a los pacientes con contraindicaciones, la tasa se elevaba al 57,6% y era menor en pacientes de mayor edad, sexo femenino, menores recursos económicos o limitaciones sociales. Este registro fue efectuado por médicos cardiólogos en pacientes internados o ambulatorios. En relevamientos de pacientes en atención primaria en los Estados Unidos, el porcentaje de indicación de ACO en fibrilación auricular crónica era de sólo el 35%. (6)

A pesar de estas limitaciones, la ACO es sin duda una de las terapéuticas de mayor impacto clínico y se ha mantenido durante 60 años resistiendo con ventaja estudios comparativos con diferentes agentes, entre ellos la combinación de aspirina-clopidogrel, que resultó inferior en su eficacia con una incidencia similar de hemorragias. (7)

En los últimos dos años se han conocido tres ensayos clínicos controlados de grandes dimensiones con nuevas drogas antitrombóticas, que con un diseño de no inferioridad se han comparado con la warfarina, con resultados sorprendentemente beneficiosos. (8-10)



**Fig. 1.** Relación entre la puntuación obtenida en el puntaje CHADS y la incidencia de ACV o embolia periférica expresada como porcentaje anual y, en forma similar, la relación entre el puntaje HAS-BLED y el riesgo de sangrado mayor anual. La descripción de los puntajes se halla en el texto.

El objetivo de esta carta es revisar la información de estos tres ensayos y tratar de poner en perspectiva clínica la modificación de la práctica que inducirán en los próximos años y las precauciones en su uso. El tema es de candente actualidad, y no por adjetivar con un lugar común, sino porque las discusiones son verdaderamente incendiarias.

### DISEÑO DE NO INFERIORIDAD DE LOS ENSAYOS

El diseño clásico de ensayos de intervención compara un tratamiento nuevo contra placebo u otro tratamiento previo, con la hipótesis de demostrar ventajas en términos de los denominados puntos finales, es decir, problemas clínicos relevantes: mortalidad, morbilidad, internaciones, complicaciones.

En muchos escenarios de la patología cardiovascular, como es el caso de la fibrilación auricular crónica, existen tratamientos consolidados en su beneficio y la comparación contra placebo en pacientes tratables no resulta ética. Los nuevos tratamientos pueden compararse con los anteriores con un diseño clásico, en busca de ventajas en términos de los puntos finales principales, o con un diseño denominado de no inferioridad (equivalencia). (11)

En los ensayos de no inferioridad se presume que la nueva intervención tendrá un efecto similar sobre el evento principal. El justificativo para el estudio es que dada esta igualdad, otros aspectos resultarían ventajosos y justificarían su uso futuro: formas más cómodas de administración, menores efectos colaterales o riesgo de complicaciones.

Los dos aspectos clave para el diseño de estos ensayos son la selección adecuada del margen de no inferioridad y la denominada constancia del efecto del control activo.

#### Margen de no inferioridad

La hipótesis es que el nuevo tratamiento será similar en su efecto central al previo. En el caso de los nuevos antitrombóticos, el evento principal evaluado son las embolias cerebrales o sistémicas. Si la incidencia del evento principal es igual en ambos grupos, el riesgo relativo resultaría igual a 1. Lo complejo es establecer hasta qué nivel se considerará aceptable el margen de error o intervalo de confianza.

Este nivel no es arbitrario, sino que surge de un concepto fundamental: cuando comparamos un nuevo tratamiento con uno anterior, no sabemos si el nuevo tratamiento es superior al placebo. La eficacia del nuevo tratamiento frente al placebo se establece a través de un "intermediario", el tratamiento viejo denominado aquí *control activo*. Si el resultado del estudio es un RR de 1, pero el intervalo de confianza supera el beneficio respecto del placebo, no sabemos si la nueva droga es mejor que el placebo.

Para que se entienda mejor, consideremos para un ejemplo un margen de no inferioridad absoluto. Por ejemplo, supongamos que una intervención redujo

2 eventos cada 100 pacientes tratados, con un IC de 1,5 a 2,5. En un diseño de no inferioridad podríamos compararlo con una nueva intervención y esperamos que la incidencia de eventos resulte similar en ambos. En ese caso, el RR sería de 1 y, expresado en términos absolutos, la reducción del riesgo absoluta sería 0. Si colocáramos un margen de no inferioridad absoluto de 3, es decir que el resultado final podría ser RRA de 0 (IC -3 a 3), estaríamos aceptando que el efecto abarque el riesgo con placebo, dado que la droga previa sólo reducía en 2 casos los eventos. El margen de no inferioridad como mínimo se establece para conservar en el peor de los casos la mitad del efecto del estudio previo. En este ejemplo, deberíamos en forma sencilla establecer como margen de no inferioridad el valor de 1 evento cada 100. El resultado dable de esperar sería entonces un RRA de 0 (-1 a +1). Conservaríamos así la mitad del efecto, que fue 2 eventos menos cada 100. Para lograr intervalos de confianza estrechos debemos aumentar exponencialmente el número de pacientes.

El tema es un poco más complejo en términos relativos. Supongamos que el resultado de un estudio fuera RR 1 (IC 0,5-2). El nuevo tratamiento tuvo la misma incidencia de complicaciones, pero no sabemos si reduce el evento a la mitad o puede aumentarlo al doble. Es evidente que con ese margen de error no podríamos afirmar que la nueva droga es no inferior.

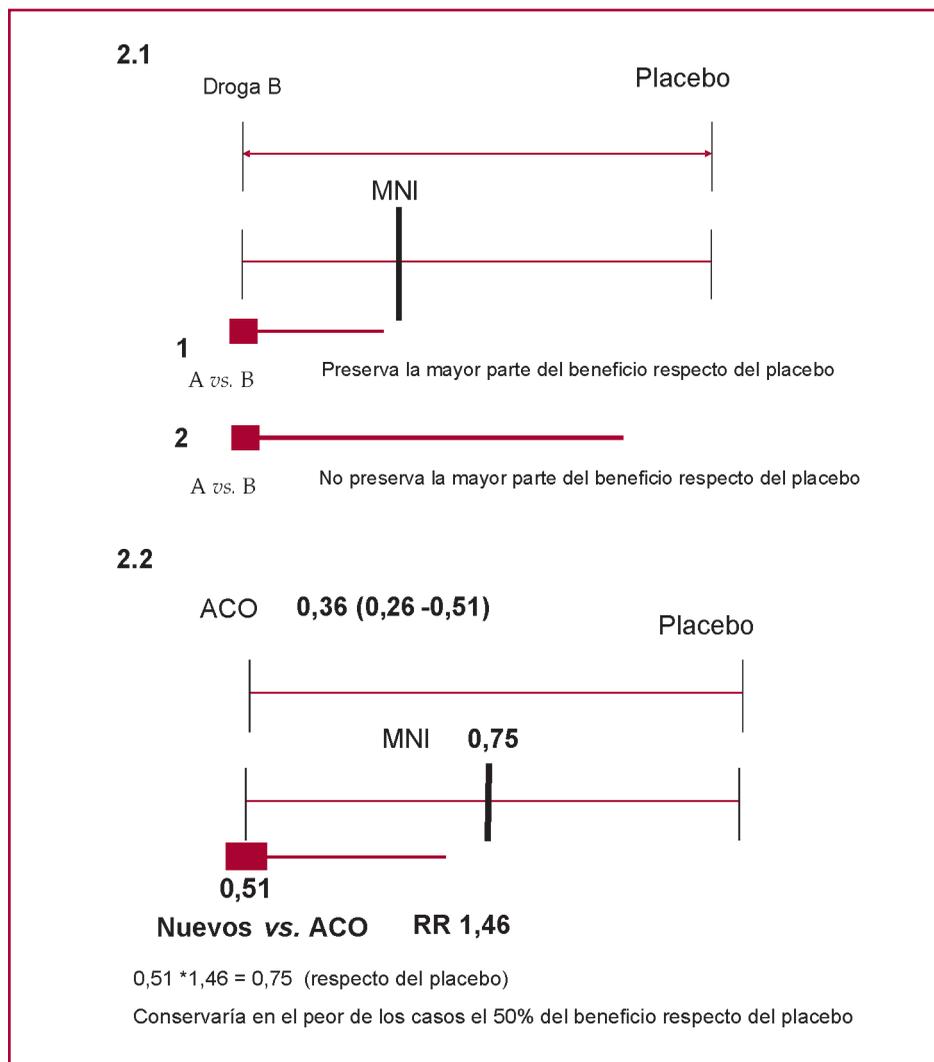
Los estudios habituales en cardiología (12, 13) utilizaron márgenes de no inferioridad de 1,15-1,20, es decir que el IC no podía superar ese valor en su límite superior o, expresado en términos coloquiales, en el peor de los casos no podía resultar más que un 15% o 20% peor que la intervención previa.

En los estudios con antitrombóticos se seleccionó un margen de no inferioridad de 1,42 a 1,46 en los diferentes ensayos, es decir que se aceptaría como límite que las nuevas intervenciones se asociaran en el peor de los casos con un 41% a 46% de incremento del evento respecto de los dicumarínicos (Figura 2).

Recordemos que el metaanálisis de ACO había demostrado un RR de 0,36 (0,74-0,51), es decir que en el peor de los casos reducía un 49% la incidencia de eventos respecto del placebo. Si a 0,51 le aplicamos el margen establecido de 1,46 (es decir, 46% peor) da por resultado 0,75. Este 0,75 proyectado al placebo implicaría que en el peor de los casos la nueva droga reduciría un 25% el riesgo o, expresado en otros términos, mantendría la mitad del peor efecto de los ACO, que fue una reducción del 49%.

Esta elección es opinable, pero en los ensayos que discutiremos no resulta relevante porque los efectos de los nuevos fármacos fueron muy beneficiosos. En los tres casos que se resumen en la Tabla 1, el límite superior del intervalo de confianza estuvo muy lejos de 1,42 o 1,46.

Como vemos, ninguno de los intervalos superó 1,1. La no inferioridad hubiera quedado demostrada cualquiera que fuera el margen que se hubiese establecido con los criterios habituales.



**Fig. 2. 2.1:** Dado un efecto beneficioso de una intervención B comparado con el placebo, se establece un margen de no inferioridad (MNI) que, en el peor de los casos, pretende conservar gran parte del beneficio. Los dos estudios muestran que B tuvo un efecto similar al de A. En el estudio 1, el intervalo de confianza no cruza el margen de no inferioridad. Preserva así la mayor parte del beneficio y se mantiene muy alejado del efecto placebo. En el estudio 2, el intervalo de confianza cruza largamente el MNI y se acerca al efecto placebo. **2.2:** Elección del MNI para los ensayos de nuevos antitrombóticos vs. ACO: 1,46. En el peor de los casos de un RR de los ACO respecto del placebo de 0,51, este margen de 1,46 llevaría el RR a  $0,51 \times 1,46 =$  aprox. 0,75, un 25% de reducción del evento respecto del placebo. Conservaría así por lo menos la mitad del efecto de los ACO: 49% de reducción respecto del placebo.

**Tabla 1.** Riesgos relativos de los nuevos fármacos respecto del ACO sobre el punto final principal: accidente cerebrovascular (hemorrágico o isquémico) y embolias periféricas

Dabigatrán dosis baja	0,91 (0,75-1,10)
Dabigatrán dosis alta	0,70 (0,53-0,82)
Rivaroxabán por intención de tratar	0,88 (0,75-1,03)
Apixabán	0,79 (0,66-0,95)

### Constancia del efecto del control activo

Los estudios de no inferioridad comparan una nueva intervención contra una consolidada previamente en su beneficio, que se constituye como control activo. Es un requisito básico que en el nuevo ensayo el control activo sea utilizado de tal manera que su eficacia original se mantenga.

En el caso de los ACO se estableció como parámetro de uso adecuado el denominado TTR, el tiempo que los pacientes tratados se mantienen con una RIN de

entre 2 y 3 expresada en términos porcentuales. En los estudios originales, este porcentaje era del 64%. El estudio RELY y el ARISTOTLE mantuvieron ese TTR, mientras que el estudio ROCKET comunicó un valor muy inferior (55%), lo que llevó a intensos debates sobre las implicaciones de este hallazgo, que discutiremos luego. Llevado al extremo, alcanzar no inferioridad frente a un control activo muy disminuido en su efecto (por incumplimiento, dosis baja, etc.) no garantiza el beneficio de la droga nueva respecto del placebo.

Luego de esta introducción metodológica, resumiré los resultados de los tres ensayos para luego discutirlos en conjunto.

### RESUMEN DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS CON NUEVOS ANTITROMBÓTICOS

#### Estudio RELY (7): dabigatrán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular

Incluyó 18.113 pacientes que fueron asignados en forma aleatoria a tres tratamientos: dabigatrán dosis baja 110 mg cada 12 horas, dabigatrán dosis alta 150

mg cada 12 horas y warfarina con el objetivo de mantener la RIN entre 2 y 3. El estudio fue abierto para los tratamientos, pero la interpretación de los eventos se estableció en forma ciega. El diseño fue de no inferioridad con un margen establecido de riesgo relativo de 1,46. Los criterios de inclusión utilizados fueron fibrilación auricular con embolias o ACV previos o, adicionalmente, factores de riesgo para embolias: edad avanzada, insuficiencia cardíaca o fracción de eyección baja, diabetes, hipertensión, coronariopatía. La edad promedio fue de 71,5 años y el CHADS promedio, de 2,1. El TTR, es decir, el tiempo con RIN adecuada fue del 64%, similar a los ensayos históricos.

El punto final principal fue la tasa de ACV de cualquier tipo o embolia sistémica. Su incidencia fue del 1,7% anual para el grupo tratado con warfarina, del 1,5% con dabigatrán 110 mg [RR 0,91 (IC 0,74-1,11)] y del 1,1% con dabigatrán dosis alta [RR 0,66 (IC 0,53-0,82)]. Ambas dosis demostraron ampliamente no inferioridad, muy lejos del margen establecido de 1,46, y la dosis alta pudo reclamar superioridad, con una reducción del 34% del punto final principal respecto de la warfarina. La incidencia de hemorragia intracerebral se redujo con la dosis baja [RR 0,3 (IC 0,17 a 0,56)] y alta de dabigatrán [RR 0,26 (0,14-0,49)] respecto de la warfarina.

La incidencia de sangrados tuvo un comportamiento algo más complejo: se redujo la incidencia de sangrados totales con dabigatrán dosis baja, ambas dosis se asociaron con un riesgo menor de sangrado mayor con riesgo de vida definido por la necesidad de transfundir 4 unidades y la incidencia de sangrado gastrointestinal aumentó el 50% [RR 1,5 (1,2-1,9)] con la dosis alta de dabigatrán, en todos los casos respecto de la warfarina. Hubo tendencia a menor mortalidad con dabigatrán: la tasa anual fue del 4,1% con warfarina, del 3,8% con dosis baja [RR 0,91(1,8-1,03)] y del 3,6% con dosis alta [RR 0,88 (0,77-1)].

La suspensión permanente del fármaco fue mayor con dabigatrán y la dispepsia como causa fue del 12% con dabigatrán en forma similar para ambas dosis *versus* el 6% con warfarina. Un hallazgo inexplicado fue el aumento de la incidencia de infarto: 38% (0-91%) con dosis alta y 35% (-2% a 87%) con dosis baja, que no se observó con los otros agentes.

En forma muy resumida: a) el dabigatrán en dosis baja fue no inferior en términos del evento ACV o embolias y tuvo menor sangrado total y mayor, y b) la dosis alta fue superior a la warfarina en la prevención de ACV o embolias, con mayor sangrado gastrointestinal. Ambas se asociaron con menor hemorragia intracerebral.

### **Estudio ARISTOTLE (8): apixabán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular**

Incluyó 18.201 pacientes con criterios de inclusión similares a los del estudio RELY. Se asignaron en forma doble ciego doble enmascarado a apixabán 5 mg dos veces por día *versus* warfarina para alcanzar una RIN de entre 2 y 3. Estableció un margen de no

inferioridad de 1,42. La edad promedio fue de 70 años y el CHADS promedio, de 2,1. El TTR alcanzado fue del 62%. La incidencia anual del punto final principal, ACV o embolia periférica, fue del 1,6% con warfarina y del 1,27% con apixabán [RR 0,79 (0,66-0,95)], es decir, no sólo no inferior, sino superior con el nuevo tratamiento. La incidencia anual de ACV hemorrágico fue del 0,47% con warfarina y del 0,24% con apixabán [RR 0,51 (0,35-0,75)]. La mortalidad fue del 3,94% anual con warfarina y del 3,52% con apixabán [RR 0,89 (IC 0,81-0,98)]. La incidencia de sangrado mayor fue del 3,09% con warfarina *versus* el 2,13% anual con apixabán [RR 0,69 (0,6-0,8)] y se redujo el sangrado total, y el sangrado mayor definido con los criterios de GUSTO y TIMI. El sangrado gastrointestinal fue del 0,86% con warfarina y del 0,76% anual con apixabán, con una tendencia a la reducción no significativa.

En resumen, el apixabán resultó superior a la warfarina en la prevención de ACV y embolias con menor tasa de sangrado global y mayor, y reducción de la mortalidad.

### **Estudio ROCKET (9): rivaroxabán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular**

Incluyó 14.264 pacientes en forma doble ciego. El rivaroxabán fue administrado en dosis de 20 mg *una vez* por día con ajustes de acuerdo con los valores de creatinina y la warfarina, en dosis adecuadas para alcanzar una RIN de entre 2 y 3. Fue llamativa la decisión de indicarlo en una dosis diaria y no dos, dado que la vida media del fármaco es muy similar a la del dabigatrán y en un ensayo reciente en infarto se prefirió administrar el rivaroxabán en dos dosis diarias. (14) Los criterios de inclusión empleados fueron el antecedente de ACV o embolia y dos o más criterios de riesgo, lo que llevó a una población más añosa que en los dos estudios previos, 73 años, y un puntaje promedio de CHADS mucho más elevado, 3,45. Este estudio propuso un criterio divorciado de la tradición de ensayos pragmáticos: no utilizar el criterio de análisis por intención de tratar, sino por protocolo, es decir, excluyendo los pacientes no cumplidores con el tratamiento o los períodos en que no lo recibían. La discusión de la validez de este diseño supera los límites de esta carta, pero a los fines del análisis utilizaré sólo los resultados por intención de tratar. El TTR fue de sólo el 55%, por debajo del valor histórico del 64% y de lo obtenido en los ensayos RELY y ARISTOTLE. La incidencia del punto final principal fue del 2,42% por año con warfarina y del 2,12% con rivaroxabán [RR 0,88 (0,74-1,03)], confirmando ampliamente no inferioridad y cercano a la significación por criterios de superioridad. En el análisis por protocolo (no intención de tratar), el rivaroxabán fue superior a la warfarina. En la comparación de otros eventos, las tasas de infarto, embolia periférica y ACV isquémico fueron casi idénticas con rivaroxabán o warfarina. La mortalidad fue del 4,91% anual con warfarina *versus* el 4,52% anual con rivaroxabán [RR 0,92 (0,82-1,03)]. La tasa de sangrados mayores fue similar en ambos grupos, con algunos comportamientos heterogéneos:

los sangrados mayores con necesidad de transfusión > 2 unidades fue más alta con rivaroxabán 1,65% vs. 1,32% anual con warfarina [RR 1,25 (1,01-1,55)], pero disminuyeron el sangrado mortal y la hemorragia intracerebral: 0,74% anual con warfarina vs. 0,49% anual con rivaroxabán [RR 0,67 (0,47-0,94)].

En resumen, el rivaroxabán fue no inferior a la warfarina en prevenir ACV o embolia periférica, sin alcanzar superioridad en el análisis por intención de tratar. La incidencia de sangrado mayor fue similar con ventajas para el rivaroxabán en la incidencia de hemorragia intracerebral.

### EVOLUCIÓN DE LOS FÁRMACOS, CICLO DE APROBACIÓN Y EXPERIENCIAS INICIALES

El dabigatrán fue aprobado por unanimidad a fines de 2010 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para su uso en fibrilación auricular, bajo el nombre de Pradaxa, aunque sólo la dosis alta. También se aprobó en la comunidad europea. Se ha solicitado a la compañía farmacéutica un control de *postmarketing* informando los episodios de sangrado relevantes en su uso comunitario. En los últimos meses, la European Medicines Agency ha coincidido en la necesidad de recordar a los médicos la importancia del control periódico de los niveles de creatinina y diferentes comunidades como las de Australia y Japón han decidido reforzar la precaución a los usuarios sobre los riesgos de sangrado. (15-17) Un detalle en particular resulta relevante para el uso práctico: cuando se efectúa la transición de dicumarínicos a dabigatrán, si no se respetan varios días de espera para disminuir el efecto previo aumenta mucho la posibilidad de sangrado. Existen ya 50 muertes asociadas con el uso de dabigatrán, que probablemente reflejen la baja incidencia de sangrado grave considerando un número de consumidores habituales del fármaco de 470.000, según fuentes de la industria farmacéutica. En los Estados Unidos se estimó un promedio de 71 muertes anuales en los últimos 14 años con warfarina, lo que puede constituir en el futuro una base para la comparación con los nuevos antitrombóticos si su consumo resulta masivo. (18)

Las guías del NICE de Gran Bretaña, elaboradas por un grupo de profesionales de diferentes especialidades con participación comunitaria, suelen ser más conservadoras que las guías generadas por especialistas involucrados en los ensayos y con ligazón con la industria. En el caso del dabigatrán, lo recomiendan "como una opción" en este contexto para los pacientes con criterios de inclusión similares a los del ensayo RELY. (19) Estiman que el incremento de costo por cada año QALY es de 10.000 dólares para la dosis alta y de 30.000 dólares para la dosis baja. QALY es un concepto que asocia año de vida con calidad de vida, de tal manera que la prevención de un ACV invalidante se asemeja a la prevención de muerte.

El rivaroxabán fue aprobado en noviembre de 2011 por la FDA, semanas más tarde de que el Comité

Asesor con voto dividido, 9 a favor y 2 en contra, lo recomendará. La historia de este fármaco ha resultado más traumática y conflictiva:

- a) La publicación del ensayo se demoró casi un año, cuando lo habitual actualmente es que se difunda el mismo día, como ha sido el caso del dabigatrán y el apixabán. Es probable que esto refleje la complejidad del análisis de sus resultados.
- b) La muy dudosa decisión de poner en segundo orden el análisis por intención de tratar y preferir los resultados *on treatment* o por protocolo. Se entiende que estos estudios de grandes dimensiones son por definición pragmáticos, es decir, deben reflejar la complejidad de su uso en la práctica clínica y no el mejor resultado en los pacientes que lo toman adecuadamente.
- c) El complejo hallazgo de un incremento aparentemente brusco del número de ACV en el mes posterior a la suspensión del rivaroxabán al final del ensayo: 22 episodios contra 7 en el grupo que tomaba warfarina. Esto se interpretó inicialmente como un efecto rebote, pero análisis minuciosos mostraron que era la tasa esperable en pacientes que quedaban sin efecto anticoagulante por varios días.
- d) La necesidad de analizar minuciosamente el bajo nivel de control de la RIN lograda en este estudio, 55%, por debajo del 64% del metaanálisis histórico y los otros ensayos actuales. Este tema es crucial en ensayos de no inferioridad: el rivaroxabán sería así no inferior a la warfarina mal utilizada, lo que le resta convicción a las conclusiones. En el análisis que puede leerse en los archivos de la FDA, Robert Califf demostró elegantemente que ese nivel no había tenido impacto en los resultados del ensayo, a través de múltiples comparaciones por cuartiles de niveles de RIN, instituciones, regiones, etc. (20)
- e) Un día antes de que la FDA aprobara el fármaco se filtró la información de que sus funcionarios se oponían a la aprobación. Para la defensa de las virtudes del fármaco se necesitaron extensas exposiciones y análisis comparativos. Resulta interesante que la profusión de información presentada a la FDA multiplica lo disponible en la lectura del ensayo publicado.
- f) Luego de la recomendación dividida de la comisión de la FDA, una ONG llamada Public Citizen comenzó una campaña pública para evitar la aprobación con argumentos basados en las debilidades del ensayo. (21)

La ventaja del uso en una sola dosis parece ser la mayor fortaleza de este fármaco.

No contamos con información sobre su uso en la práctica clínica dado que fue aprobado hace pocas semanas.

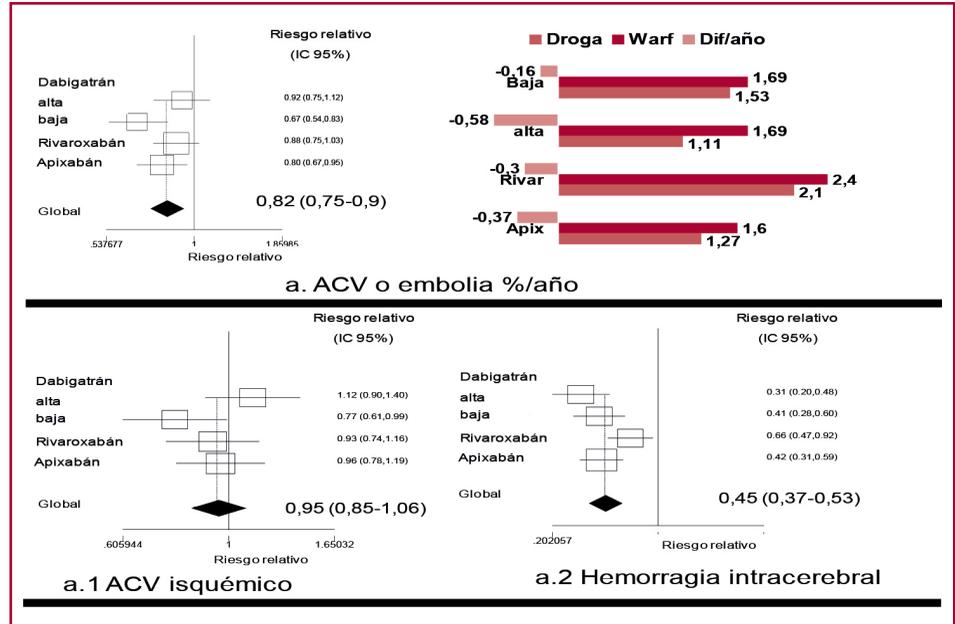
El apixabán no fue aprobado para su uso por lo reciente del ensayo, pero la impresión comunitaria es que el estudio obtuvo resultados inmejorables.

**ANÁLISIS CONJUNTO**

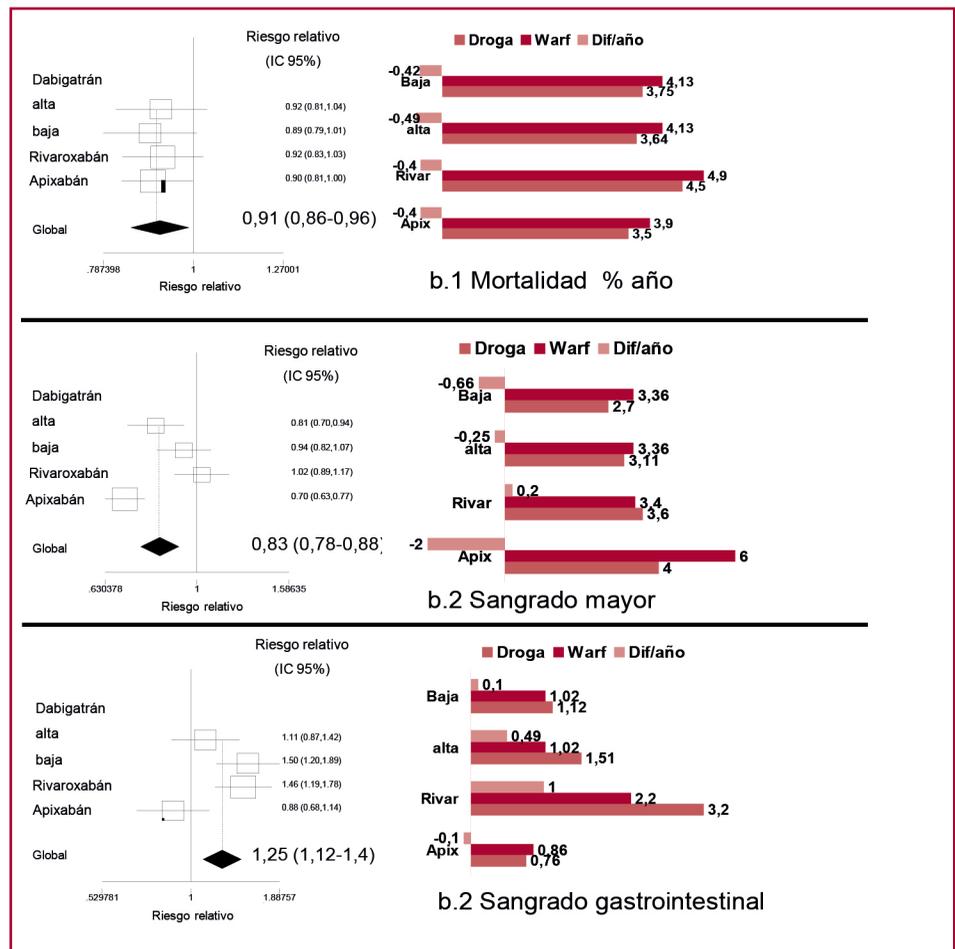
En las Figuras 3 y 4 he graficado con la técnica del metaanálisis el impacto individual y global de los ensayos

sobre una serie de eventos de valor clínico. Este análisis no debe considerarse definitivo y tiene múltiples limitaciones: se basa en los datos crudos publicados y no en su ajuste actuarial, y considera como dos ensayos

**Fig. 3.** Graficación con la técnica del metaanálisis de los efectos de los nuevos antitrombóticos sobre la incidencia de ACV o embolia (a), ACV isquémico (a.1) y ACV hemorrágico (a.2). Se adiciona un gráfico de barras que expresa la incidencia anual de ACV o embolia por cada grupo de tratamiento y la diferencia absoluta anual entre ambos. Para una explicación más detallada, véase el texto.



**Fig. 4.** Graficación con la técnica del metaanálisis de los efectos de los nuevos antitrombóticos sobre la incidencia del muerte (b.1), sangrado mayor (b.2) y sangrado gastrointestinal (b.3). En cada caso se acompaña con un gráfico de barras que expresa la incidencia anual del evento por cada grupo de tratamiento y la diferencia absoluta anual entre ambos. Para una explicación más detallada véase el texto.



independientes los resultados del dabigatrán dosis alta y baja cuando en realidad ambos se compararon con un solo grupo tratado con warfarina.

Aceptando las limitaciones, la utilidad de esta exploración es reflejar el grado de homogeneidad y consistencia entre los efectos de los diferentes fármacos o dosis sobre los resultados y su valoración cuantitativa.

Al intentar sacar conclusiones de un metaanálisis, la heterogeneidad estadística y la denominada inconsistencia  $I^2$  son datos relevantes: si el resultado es homogéneo y con baja inconsistencia, nos indica que podemos tomar el resultado del metaanálisis como un efecto de clase de este tipo de fármacos. Si por el contrario detectamos heterogeneidad e inconsistencia, el metaanálisis no nos ayuda y debemos considerar cada fármaco o dosis por separado. (22)

El impacto sobre el punto final principal ACV o embolia fue de un RR de 0,82 (0,75- 0,90), la prueba de heterogeneidad no fue significativa y la inconsistencia  $I^2$  resultó del 45%, baja (Figura 3.a). Es importante resaltar que en los estudios previos con warfarina, en pacientes similares, la reducción absoluta del mismo evento, ACV o embolia sistémica, fue cuantitativamente muy alto: 2,7 episodios menos por año. La contribución adicional de los antitrombóticos no supera en promedio 0,3 episodios y sólo con dabigatrán dosis alta alcanza 0,6 episodios anuales. Esto sirve para poner en perspectiva el tratamiento: la contribución absoluta del beneficio es cuantitativamente pequeña. En la misma Figura se observa un dato muy llamativo (a.1): en conjunto, los fármacos no fueron beneficiosos en la prevención del ACV isquémico [RR 0,95 (0,85-1,06)], aunque con heterogeneidad estadística a expensas del resultado con dabigatrán dosis alta. En este caso, la inconsistencia fue elevada, del 87%. El impacto mayor fue sobre el ACV hemorrágico (Figura 3, a.2) [RR 0,45 (0,37-0,53)], sin heterogeneidad y con moderada inconsistencia, del 56%. En términos cuantitativos, la reducción fue en promedio de 0,3 episodios anuales cada 100 pacientes tratados, con un pico de 0,47 con el apixabán y la más baja, de 0,2, con el rivaroxabán.

Considerando que los estudios fueron pensados como de no inferioridad, fue llamativa la tendencia a reducción de la mortalidad [RR 0,91 (0,86-0,96)] (Figura 4, b.1), que resultó homogénea entre los estudios y dosis y sin inconsistencia (0%). En términos cuantitativos, sin embargo, esta reducción fue pequeña, de 0,4 muertes cada 100 pacientes tratados por año.

Una de las mayores ventajas observadas entre los ensayos fue la reducción del sangrado mayor [RR 0,83 (0,78-0,88)] (Figura 4, b.2). Este resultado fue heterogéneo ( $p < 0,001$ ) y con elevada inconsistencia, del 88%. En el gráfico puede observarse que el dabigatrán dosis alta y el rivaroxabán no reducen el sangrado mayor como, en cambio, lo hacen la dosis baja de dabigatrán y el apixabán.

El comportamiento del sangrado gastrointestinal fue opuesto: en conjunto, los fármacos aumentan esta complicación [RR 1,25 (1,12-1,4)] (Figura 4, b.3), efec-

to éste que es heterogéneo ( $p < 0,005$ ) y con elevada inconsistencia, del 87%. Queda claro en el gráfico que tanto el dabigatrán dosis alta como el rivaroxabán se asocian con un aumento importante de hemorragias digestivas, lo que no ocurre con el dabigatrán dosis baja y el apixabán.

## LA PROYECCIÓN DE ESTOS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Creo que la lectura minuciosa de los ensayos y los debates de la FDA para la aprobación del dabigatrán y el rivaroxabán y el intento de proyectarlos hacia la decisión clínica me han aportado varios aprendizajes.

En primera instancia, ya no podemos considerar medicina basada en evidencias a la obtención de datos de los ensayos publicados, dado que se omite mucha información o se presenta en forma confusa. Esto luego se aclara en los archivos del debate para la aprobación de la droga. Para dar un ejemplo, la fundamentación de la aprobación del dabigatrán incluyó 200 páginas de información del estudio RELY. Asimismo, el análisis de la relevancia del relativamente bajo nivel de control de la RIN en el estudio ROCKET requirió meses de trabajo y acceso a la base de datos, que es inaccesible para las revistas y los médicos no involucrados en la investigación. En ese sentido, adquiere mayor relevancia la recomendación de Richard Smith, quien fue director del *British Medical Journal*, de que los laboratorios y grupos de investigación publiquen los ensayos clínicos con los datos completos en sus propios sitios y que las revistas científicas se dediquen a evaluarlos y criticarlos con acceso a sus bases de datos. (23) Esto permitiría una situación más transparente y confiable para los lectores.

El segundo aprendizaje fue el debate interno para asumir una convicción: ¿estos resultados representan una revolución en el tratamiento de la patología o un pequeño avance sobre el cual hay que tener precauciones?

Existen motivos para ambos:

*A favor:*

Son las primeras drogas que no sólo igualan, sino que superan a los dicumarínicos en la prevención de embolias con menor sangrado. No sólo han demostrado no ser inferiores, sino que han resultado superiores en términos de mortalidad, reducción de hemorragias cerebrales, ACV y hemorragias mayores.

No requieren controles de coagulación, uno de los obstáculos que limitan el acceso de esta medicación a sectores con menores recursos o sistemas de controles, o simplemente a pacientes que no quieren recibirlo en esas condiciones.

*En contra:*

a) El impacto cuantitativo es pequeño.

Si bien por las dimensiones gigantescas de los ensayos los resultados son significativos, debemos evaluarlos en términos de su relevancia clínica: la reducción de evento principal de ACV o embolia es de 0,5 eventos

cada 100 pacientes tratados por año, la de mortalidad de 0,4 y la de hemorragia intracerebral de 0,3. Como he comentado, el aporte cuantitativo de reducción de eventos de ACV fue de 2,7 cada 100 pacientes tratados con ACO respecto de placebo, con una reducción adicional de 0,3 o 0,4 con los nuevos agentes. Esto no resulta trivial, dado que ventajas tan reducidas pueden ser sensibles a pequeñas modificaciones en su uso en el mundo real respecto del escenario de los ensayos clínicos.

b) Vida media corta y sensibilidad del resultado al nivel de cumplimiento.

El requerimiento para las drogas y dosis que resultaron más efectivas (dabigatrán dosis alta y apixabán) de dos tomas diarias hace a este tratamiento más vulnerable al incumplimiento que la warfarina. En ese sentido han resultado didácticos los datos del ACV al suspender el rivaroxabán: en pocos días, en el tiempo de transición a dicumarínicos se observó un aumento acentuado, debido probablemente a la vida media corta de estos fármacos. Expresado en otros términos, los nuevos antitrombóticos pierden su protección ya a las 24 horas de suspensión. En ese sentido adquiere relevancia la referencia a la duplicación de la incidencia de dispepsia con dabigatrán respecto de los dicumarínicos, un síntoma que con mucha frecuencia lleva a la suspensión transitoria por decisión propia de los pacientes.

*En un ejercicio de pensamiento, si para los pacientes con CHADS  $\geq 3$  consideramos una tasa anual sin anticoagulación del 8,5%, podemos estimar que por cada día sin medicación la incidencia es del 0,02%. Supongamos que dos días por mes los pacientes no tomen la medicación, sumarían 24 días por año. Esto no tendría relevancia con los dicumarínicos, dado que su acción es prolongada, pero sí con los nuevos fármacos: con 24 días por año multiplicados por 0,02, aumentaríamos en 0,48 el número de eventos, con lo que desaparece todo el beneficio sobre el punto final principal. La tasa de adherencia a los fármacos que no requieren controles es bastante baja y en el estudio PURE, en pacientes con coronariopatía crónica en países con ingresos moderados como el nuestro, la mitad de los pacientes no toman los fármacos indicados. (24)*

c) Costo elevado.

Estos fármacos tampoco representan una solución para los sectores de menores recursos sin accesos a controles, dado su elevado costo.

d) El problema de los sangrados gastrointestinales.

Como se muestra en la Figura 4, en forma global estos fármacos se asocian con aumento de los sangrados gastrointestinales. En general, los médicos percibimos el mensaje global de estos fármacos, “menor riesgo de sangrado”. Sin embargo, eso no ocurre con los sangrados gastrointestinales, que son motivo frecuente de suspensión de los dicumarínicos. Debemos tomar en cuenta que los pacientes con antecedentes de sangrado con warfarina fueron excluidos de estos protocolos y están poco representados en los resultados.

e) Ausencia de antidotos.

Con la warfarina-acenocumarol podemos antagonizar en horas el efecto con vitamina K y ante emergencias, con la trasfusión de factores del complejo protrombínico. Existen pocas referencias en la bibliografía sobre antidotos para los nuevos antitrombóticos. En una publicación reciente, la administración del complejo protrombínico fue eficaz para normalizar los parámetros de pacientes tratados con rivaroxabán pero no con dabigatrán. (25)

Estos conceptos se resumen en la Tabla 2.

#### ALGUNOS ASPECTOS PRÁCTICOS PARA SU USO CLÍNICO

Sobre la base de la mayor tasa de sangrados en los primeros días de la transición de ACO a dabigatrán y la mayor tasa de ACV en la transición de rivaroxabán a ACO, podemos en principio deducir dos reglas generales:

- Si se decide pasar de ACO a antitrombóticos, es conveniente suspender durante dos o tres días la warfarina o el acenocumarol, para iniciar luego la medicación. Esto puede abreviarse o prolongarse de acuerdo con el riesgo de ACV *versus* el riesgo de hemorragias en el paciente individual.
- Si se decide suspender el agente antitrombótico y pasar a ACO, cuando el riesgo de ACV sea elevado convendría en los primeros días superponer con heparina de bajo peso molecular en forma similar a la anticoagulación en tromboembolia venosa.

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de los nuevos antitrombóticos

Ventajas	Desventajas
Reducción significativa de los eventos embólicos y de la mortalidad	Beneficio reducido en términos cuantitativos y potencialmente sensible al nivel de adherencia
Reducción de sangrados mayores	Aumento de dispepsia y sangrados gastrointestinales. Carencia de antidoto
Reducción de hemorragias intracerebrales	Beneficio reducido cuantitativamente
No requieren controles de la RIN	Requieren mediciones seriadas de creatinina
Vida media corta y rápido cese del efecto	Vulnerabilidad al incumplimiento de las dosis

En todos los casos debería insistirse en el cumplimiento riguroso de las dosis diarias y sobre los riesgos inmediatos de su suspensión. Esto se debe conversar con los pacientes en el momento de la selección inicial de la estrategia de tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los resultados de los ensayos con nuevos antitrombóticos han abierto la puerta a un cambio en la forma de manejar la prevención de accidentes embólicos en pacientes con fibrilación auricular crónica, con ventajas frente a los dicumarínicos luego de cinco décadas de hegemonía absoluta. Estamos todavía en un período inicial de evaluación comunitario de la eficacia de estos fármacos en el mundo real de la práctica clínica.

Me permito algunas opiniones personales, fundamentadas en la revisión, pero por supuesto abiertas a debate y refutación.

Por razones de costo, es difícil que estos fármacos faciliten el control de los pacientes con dificultades para la evaluación de la RIN y, a su vez, la sensibilidad a la suspensión hace que no resuelva el problema de los riesgos de la falta de adherencia a los dicumarínicos.

En los pacientes que tienen buen cumplimiento de la medicación dicumarínica y resultan de fácil control, la ventaja de su cambio a estos fármacos nuevos es muy reducida y se debe conversar individualmente.

En los pacientes que no desean hacer controles o con respuesta inestable a los dicumarínicos, estos medicamentos constituyen una alternativa ideal.

En mi impresión, todas las ventajas observadas en los ensayos pueden desvanecerse con pequeños grados de incumplimiento de la medicación, por lo que la decisión de su uso debe incluir una discusión adecuada con los pacientes y sus familiares sobre sus virtudes y limitaciones y la importancia crítica de la adherencia, así como las actitudes a adoptar frente a la detección de sangrados.

**Dr. Carlos D. Tajer**<sup>MTSAC</sup>

Director de la Revista Argentina de Cardiología

## BIBLIOGRAFÍA

- Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- Tajer C, Baratta S, Scharwtzman R, Esteguy A, Bado R. Fibrilación auricular. En: Doval H y Tajer C. Evidencias en Cardiología VI ed. Cap 19. Ediciones GEDIC; 2010.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of

major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.

- Labadet C, Liniado G, Ferreirós E, Molina Viamonte V, Di Toro D, Cragnolino R y col. Resultados del primer estudio nacional, multicéntrico y prospectivo de fibrilación auricular crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:49-67.
- Goldstein LB, Bian J, Samsa GP, Bonito AJ, Lux LJ, Matchar DB. New transient ischemic attack and stroke: outpatient management by primary care physicians. *Arch Intern Med* 2000;160:2941-6.
- Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Tajer C. Estudios de no inferioridad ("equivalencia"). En: Doval H, Tajer C, Gagliardi J y Tessler J: Manual de ensayos clínicos y bioestadística. Cap 26. Ediciones GEDIC; 2010.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1112277)
- European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa - 18/11/2011. Puede consultarse en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf)
- Australian Government: Pradaxa: risk of bleeding related to use. Puede leerse en <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>
- The Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare has issued a safety advisory. <http://earlsview.com/2011/08/18/new-anticoagulants-5-deaths-prompt-dabigatran-safety-advisory-in-japan/>
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-19.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10>
- Los slides de las exposiciones pueden leerse en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM272005.pdf>
- Public Citizen. Letter to the FDA in response to new drug application (NDA) #202439. October 20, 2011 <http://www.citizen.org/documents/1974.pdf>
- Tajer C. El metaanálisis. En: Doval H, Tajer C, Gagliardi J y Tessler J. Manual de ensayos clínicos y bioestadística. Cap 25. Ediciones GEDIC; 2010.

- 23.** Smith R, 2005 Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med* 2(5): e138. doi:10.1371/journal.pmed.0020138
- 24.** Yusuf S, Islam S, Chow C, Rangarajan S, Dagenais G, Rafael Diaz, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.
- 25.** 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