



Medicina de Familia  
**SEMERGEN**

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

## De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxaban en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular



V. Barrios<sup>a,b,\*</sup> y C. Escobar<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Universidad Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 21 de enero de 2016; aceptado el 22 de enero de 2016

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2016

### PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular no valvular;  
Práctica clínica;  
Pacientes de la vida real;  
Rivaroxaban;  
ROCKET-AF;  
Registro

**Resumen** A pesar de que la información proporcionada por los ensayos clínicos es importante, existen diferencias relevantes entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los pacientes de la consulta diaria. En consecuencia, en algunos casos los resultados de los ensayos clínicos no se podrían trasladar directamente a los pacientes en la práctica clínica. En este contexto, la realización de registros en «la vida real» es fundamental.

En ROCKET-AF, rivaroxaban, un anticoagulante oral de acción directa de toma única diaria, fue al menos tan eficaz como warfarina en la prevención del ictus o embolismo sistémico, con tasas similares de sangrados mayores, pero con un menor riesgo de hemorragias intracraneales, críticas y mortales. En los últimos años, diferentes registros han confirmado que rivaroxaban es eficaz e incluso más seguro en los pacientes de la vida real que en ROCKET-AF.

El objetivo de esta revisión es actualizar la evidencia actual sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad de rivaroxaban en pacientes de la vida real.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Nonvalvular atrial fibrillation;  
Clinical practice;  
Real-life patients;  
Rivaroxaban;  
ROCKET-AF;  
Registry

**From clinical trials to clinical practice. Experience with rivaroxaban in the anticoagulant treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation**

**Abstract** Despite the information provided by clinical trials is important, there are relevant clinical differences between those patients included in clinical trials and data of daily outpatient clinics. As a result, in some cases, the results of randomized clinical trials could not be directly applied to clinical practice. In this context, to perform «real-life» registries is mandatory.

In the ROCKET-AF study, rivaroxaban, a once-daily direct oral anticoagulant, was at least as effective as warfarin for preventing stroke or systemic embolism, with similar rates of major

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vivenciobarrios@gmail.com](mailto:vivenciobarrios@gmail.com) (V. Barrios).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.01.016>

1138-3593/© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

bleeding, but with a lesser risk of intracranial, critical and fatal bleedings. In the last years, different large registries have confirmed that rivaroxaban is effective and even safer in real-life patients than in ROCKET-AF.

The aim of this review is to update the current evidence about the efficacy, effectiveness and safety of rivaroxaban in real-life patients.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria. Globalmente, se estima que la prevalencia de FA alcanza el 2% de la población general, si bien esta cifra aumenta considerablemente con la edad o la presencia de otras comorbilidades, y es aún mayor en los estudios asistenciales que en los poblacionales<sup>1</sup>. Así, en el estudio OFRECE, de base poblacional, realizado en 8.343 pacientes con al menos 40 años de edad, atendidos en Atención Primaria, la prevalencia de FA fue del 4,4%, subiendo al 17,7% en aquellos mayores de 79 años<sup>2</sup>. En el estudio VAL-FAAP, en el que se analizaron más de 119.500 pacientes atendidos en las consultas de Atención Primaria, la proporción de sujetos con FA fue del 6,1%, cifra que ascendió a 17,6% en los individuos con 80 años o más<sup>3</sup>. En otro estudio realizado en pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología en España, aproximadamente el 17% de los pacientes tenía FA<sup>4</sup>.

La FA aumenta hasta en 5 veces el riesgo de presentar un ictus. Es importante destacar que la mortalidad causada por un ictus es mayor cuando la causa subyacente es la FA. Lo mismo ocurre con las secuelas y con el riesgo de recurrencia<sup>5</sup>. De esta forma, en todo paciente con FA es prioritario reducir el riesgo de presentar un ictus. De hecho, al evaluar el riesgo de ictus por diferentes escalas bien conocidas se observa que la gran mayoría de los pacientes con FA deberían estar anticoagulados<sup>6,7</sup>.

Los antagonistas de la vitamina K han sido ampliamente utilizados para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el sujeto con FA. Sin embargo, aunque eficaces, tienen importantes limitaciones que han obligado a la búsqueda de nuevos anticoagulantes orales, que siendo al menos tan eficaces y seguros, fuesen capaces de superar estas limitaciones<sup>8-10</sup>. En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos fase III y metaanálisis en los que se han comparado varios anticoagulantes orales de acción directa con warfarina. Globalmente, con más de 70.000 pacientes incluidos en estos estudios, los anticoagulantes orales de acción directa redujeron un 19% el riesgo de ictus y embolismo sistémico, debido principalmente a un menor riesgo de ictus hemorrágico. También fueron capaces de reducir de manera significativa la mortalidad por cualquier causa en un 10%. Todo ello con un riesgo similar de sangrados mayores, aunque el riesgo de hemorragias gastrointestinales fue

discretamente superior, si bien la mayoría no fueron sangrados graves<sup>11</sup>.

Ahora bien, aunque la información proporcionada por los ensayos clínicos es muy relevante, la realidad es que la población incluida en estos estudios está seleccionada, con unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, y un seguimiento más exhaustivo de lo que se realiza en la práctica clínica habitual. En consecuencia, conocer qué es lo que ocurre en los pacientes de la vida real es imprescindible para la aplicabilidad clínica indiscutible de la medicina basada en la evidencia que proviene de los ensayos clínicos bien diseñados<sup>12,13</sup>.

Rivaroxaban es un anticoagulante oral de acción directa, de administración única diaria, y cuyo mecanismo de acción es la inhibición directa y selectiva del factor de la coagulación X activado<sup>9,10</sup>. En el presente artículo se revisará la información actual disponible sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad de rivaroxaban en estudios realizados en la práctica clínica diaria.

## Rivaroxaban y ROCKET-AF

### Farmacocinética de rivaroxaban

Tras la administración oral, rivaroxaban es absorbido rápidamente por el tracto digestivo. Si bien no presenta interacciones con los alimentos, rivaroxaban 15 y 20 mg deben tomarse junto con la comida para aumentar la biodisponibilidad del fármaco. La unión a proteínas plasmáticas es elevada, por lo que no es esperable que la diálisis fuese muy efectiva si esta fuera necesaria. Por otra parte, esta elevada unión a las proteínas plasmáticas explica en parte que rivaroxaban pueda administrarse una vez al día. Aproximadamente dos tercios de rivaroxaban son metabolizados, eliminándose tanto por el riñón como por las heces en la misma proporción. El otro tercio es eliminado directamente por la orina mediante una secreción activa a nivel renal. Aunque la vida media de eliminación aumente con la edad (de 5 a 9 h en los sujetos jóvenes y de 11 a 13 h en los ancianos), no es necesario ajustar la dosis de rivaroxaban en función de la edad. Tampoco es necesario ajustar la dosis en función del peso, del sexo o de la raza. Solo es necesario ajustar la dosis en base a la función renal, de forma que en aquellos sujetos con insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento de creatinina 15-49 ml/min), la dosis de rivaroxaban debe reducirse a 15 mg al día, en lugar de

**Tabla 1** Aspectos prácticos del manejo con rivaroxaban

Administración	Una vez al día, vía oral	
Comidas	Rivaroxaban no presenta interacciones con los alimentos Rivaroxaban 15 y 20 mg debe ser tomado junto con las comidas	
Ajuste de dosis	Edad	No es necesario
	Peso	No es necesario
	Función renal	
	CLCr $\geq$ 50 ml/min	No es necesario (20 mg/día)
	CLCr 15 y 49 ml/min	15 mg/día
	CLCr < 15 ml/min	No recomendado
	Función hepática	
Interacciones con otros fármacos	Cirrosis Child Pugh A	No es necesario
	Cirrosis Child Pugh B y C	Contraindicado
	No debe tomarse rivaroxaban con los siguientes fármacos	Inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp, como los inhibidores de la proteasa o los antimicóticos azólicos Inductores potentes de CYP3A4, como rifampicina Dronedarona
	Puede usarse rivaroxaban con los siguientes fármacos, aunque con precaución, sobre todo en caso de insuficiencia renal	Inhibidores potentes de CYP3A4 o P-gp (pero no ambos), como la claritromicina Inhibidores moderados de CYP3A4 y P-gp, como la eritromicina

CLCr: aclaramiento de creatinina.

Datos tomados de *European Medicines Agency*<sup>14</sup>, Mueck et al.<sup>15</sup>, Trujillo y Dobesh<sup>16</sup>, Moore et al.<sup>17</sup>, Kubitz et al.<sup>18,19</sup>, Agnelli et al.<sup>20</sup>, Buller et al.<sup>21</sup> y Girgis et al.<sup>22</sup>.

los 20 mg diarios que se deben emplear en caso de función renal normal o ligeramente deteriorada. Hay que recordar que, al igual que ocurre con otros anticoagulantes de acción directa que incluso tienen mayores restricciones de uso en insuficiencia renal, no se recomienda su utilización en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 15 ml/min. En cuanto a las interacciones con otros fármacos, aunque son escasas, existen algunas que es necesario conocer, sobre todo con aquellos fármacos que son metabolizados vía CYP3A4 o son sustratos de P-gp (tabla 1)<sup>14-19</sup>.

Finalmente, aunque es bien conocido, no está de más recordar que rivaroxaban es el único de los anticoagulantes de acción directa actualmente comercializados en nuestro país que es de administración única diaria. Diversos estudios fase II de búsqueda de dosis han demostrado que en comparación tanto con dosis dobles de rivaroxaban como con diferentes dosis de este fármaco una vez al día, la dosis de 20 mg/día es la que mejor cociente beneficio/riesgo ha demostrado (tabla 1)<sup>20-22</sup>. De hecho, esa fue la dosis que se empleó en el estudio fase III *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF)<sup>23</sup>.

## ROCKET-AF

El estudio ROCKET-AF fue un ensayo clínico fase III de no inferioridad, que analizó la eficacia y la seguridad de rivaroxaban frente a warfarina en pacientes con FA no valvular con un riesgo elevado de presentar un ictus. En total se incluyeron 14.264 pacientes, que fueron aleatorizados a rivaroxaban 20 mg una vez al día (15 mg en caso de aclaramiento de creatinina 30-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o a warfarina

(INR objetivo entre 2,0 y 3,0). Como se puede observar en la tabla 2, los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF tenían un riesgo elevado de presentar no solo complicaciones tromboembólicas (CHADS<sub>2</sub> medio 3,48), sino también hemorrágicas (el 62,5% de los pacientes tenían una puntuación HAS-BLED  $\geq$  3). La mediana de seguimiento fue de 707 días (mediana de exposición al tratamiento de 590 días), y en aquellos sujetos tratados con warfarina, el tiempo en rango terapéutico medio fue del 55% (mediana 58%)<sup>23</sup>.

En cuanto a la variable principal de eficacia (ictus o embolismo sistémico), rivaroxaban fue al menos tan eficaz como warfarina, con un cociente de riesgo o *hazard ratio* (HR) de 0,79, y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 0,66-0,96, con un valor de  $p < 0,001$  para la no inferioridad (población por protocolo); HR 0,79 con IC 95% 0,65-0,95 y  $p = 0,02$  para superioridad (población de seguridad en tratamiento); y HR 0,88 con IC 95% 0,74-1,03 y  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,12$  para superioridad (análisis por intención de tratar)<sup>23</sup>.

Con respecto a la seguridad, el riesgo de sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes (variable primaria de seguridad) fue similar en ambos grupos de tratamiento (HR 1,03; IC 95% 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ). Lo mismo ocurrió con el riesgo de sangrados mayores (HR 1,04; IC 95% 0,90-1,20;  $p = 0,58$ ). Sin embargo, rivaroxaban redujo significativamente el riesgo de hemorragias intracraneales un 33% (HR 0,67; IC 95% 0,47-0,93;  $p = 0,02$ ), el de sangrados críticos un 31% (HR 0,69; IC 95% 0,53-0,91;  $p = 0,007$ ) y el de sangrados mortales un 50% (HR 0,50; IC 95% 0,31-0,79;  $p = 0,003$ ) (fig. 1). Si bien el riesgo de sangrados gastrointestinales fue mayor con rivaroxaban, no hubo diferencias en los casos de hemorragia gastrointestinal más graves o mortales entre ambos grupos de tratamiento<sup>23</sup>.

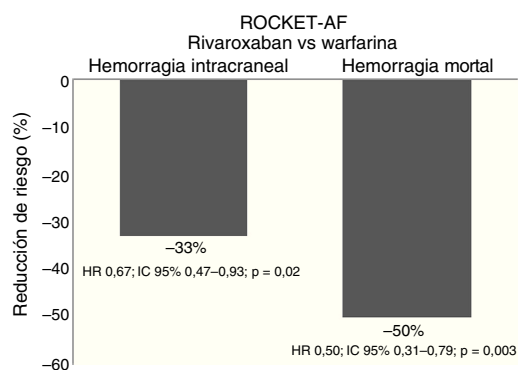
**Tabla 2** Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF y en diferentes registros de pacientes con fibrilación auricular

Variables	ROCKET-AF		VAL-FAAP (n = 3.287)	PAULA (n = 1.524)	Dresden NOAC Registry (n = 1.776; 1.200 FA)	Departamento de Defensa de los Estados Unidos (n = 27.467)	XANTUS (n = 6.784)	
	Rivaroxaban (n = 7.131)	Warfarina (n = 7.133)				Sangrado mayor (n = 478)	No sangrado mayor (n = 26.989)	
Edad (años)	73,0	73,0	71,9	77,4	74,0	78,4	75,7	71,5
Sexo, varón (%)	60,3	60,3	52,3	51,4	51,4	52,0	55,5	59,2
Puntuación CHADS <sub>2</sub>	3,48	3,46	CHADS <sub>2</sub> = 0: 4,5%	2,3	2,4	3,0	2,2	2,0
			CHADS <sub>2</sub> = 1: 28,1%					
			CHADS <sub>2</sub> ≥ 2: 67,4%					
Hipertensión (%)	90,3	90,8	92,6	80,2	-	95,6	75,8	74,7
IC (%)	62,6	62,3	21,3	23,9	-	48,5	23,7	18,6
Diabetes (%)	40,4	39,5	33,7	31,0	-	35,4	29,1	19,6
Ictus/AIT <sup>a</sup> (%)	54,9 <sup>a</sup>	54,6 <sup>a</sup>	11,1	13,7	11,4 <sup>a</sup>	34,5	16,4	19,0 <sup>a</sup>

AIT: ataque isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardiaca; FA: fibrilación auricular.

<sup>a</sup> Incluye embolismo sistémico.

Datos tomados de Barrios et al.<sup>3</sup>, Patel et al.<sup>23</sup>, Barrios et al.<sup>30</sup>, Beyer-Westendorf et al.<sup>31</sup>, Tamayo et al.<sup>32</sup> y Camm et al.<sup>33</sup>



**Figura 1** Riesgo de hemorragia intracranial y de hemorragia mortal en el estudio ROCKET-AF.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Datos tomados de Patel et al.<sup>23</sup>

## ROCKET-AF y subestudios

En los últimos años se han publicado diferentes subanálisis del estudio ROCKET-AF en distintos subgrupos de la población total incluida en el ensayo clínico, que no han hecho sino confirmar los resultados del estudio principal, ya que han demostrado que independientemente de diversas características clínicas (edad de los pacientes, antecedentes de insuficiencia renal, diabetes, ictus/ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, o insuficiencia cardiaca), los resultados de eficacia y seguridad fueron consistentes con los del estudio ROCKET-AF global (tabla 3)<sup>24-29</sup>. Además, es de destacar que hubo una tendencia a presentar un menor riesgo de muerte

cardiovascular, infarto de miocardio o angina inestable en aquellos sujetos asignados a rivaroxaban, en comparación con warfarina (HR 0,86; IC 95% 0,73-1,00; p = 0,0509)<sup>28</sup>.

## Rivaroxaban en el paciente de la vida real

En primer lugar, es importante conocer cómo es el paciente con FA que es habitualmente atendido en las consultas. En la tabla 2 se muestran las características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF y en diferentes registros realizados en pacientes con FA<sup>3,23,30-33</sup>. Como se puede observar, los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF tenían más comorbilidades y un mayor riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas que los pacientes incluidos en estos registros de vida real.

En el estudio VAL-FAAP se incluyeron 3.287 pacientes con FA atendidos en las consultas de Atención Primaria en España<sup>3</sup>. En el estudio PAULA se incluyeron 1.524 pacientes con FA no valvular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K y seguidos por médicos de Atención Primaria en España<sup>30</sup>. Los registros de Dresden NOAC Registry (Alemania), de Tamayo et al. (Estados Unidos) y el estudio observacional XANTUS (Europa, Canadá e Israel) son los que han incluido a pacientes con FA no valvular en tratamiento con rivaroxaban, en diferentes contextos clínicos<sup>31-33</sup>. El perfil clínico de los pacientes incluidos en estos 3 estudios es bastante similar al encontrado en los estudios VAL-FAAP y PAULA, por lo que sus resultados pueden ser aplicables a la población española con FA (tabla 2)<sup>3,30-33</sup>.

En el Dresden NOAC Registry, entre octubre de 2011 y diciembre de 2013 se incluyeron 1.776 pacientes en tratamiento con rivaroxaban, de los que 1.200 tenían FA. Del

**Tabla 3** Subestudios más relevantes del ROCKET-AF

Situación clínica	Resultados principales
Pacientes ancianos <sup>24</sup>	El 44% de los pacientes incluidos en el ROCKET-AF tenían 75 años o más En comparación con los pacientes más jóvenes, los sujetos ancianos tenían un mayor riesgo de ictus y de sangrado Los efectos de rivaroxaban en comparación con warfarina en cuanto al riesgo de ictus y de sangrados fueron independientes de la edad
Pacientes con insuficiencia renal moderada <sup>25</sup>	En el estudio ROCKET-AF los pacientes con un aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min fueron aleatorizados a rivaroxaban 15 mg o a warfarina Los pacientes con insuficiencia renal moderada presentaron más eventos en comparación con los sujetos con función renal normal En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el riesgo de ictus/embolismo sistémico y de sangrados mayores/no mayores clínicamente relevantes fue similar independientemente del grupo de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de sangrados mortales fue menor con rivaroxaban que con warfarina
Pacientes con diabetes <sup>26</sup>	En el estudio ROCKET-AF, aproximadamente el 40% de los pacientes presentaban diabetes En comparación con warfarina, el riesgo tanto de ictus/embolismo sistémico como de sangrados mayores y de sangrados mayores/no mayores clínicamente relevantes fue similar al de rivaroxaban, independientemente de la presencia de diabetes
Pacientes con ictus/AIT previo <sup>27</sup>	En el estudio ROCKET-AF, aproximadamente el 52% de los pacientes tenían antecedentes de ictus o AIT En comparación con warfarina, el riesgo tanto de ictus/embolismo sistémico, como de sangrados mayores/no mayores clínicamente relevantes fue similar al de rivaroxaban, independientemente de la presencia de ictus o AIT
Pacientes con infarto de miocardio previo <sup>28</sup>	En el estudio ROCKET-AF, aproximadamente el 17% de los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio El riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o angina inestable fue mayor en aquellos sujetos con antecedentes de infarto de miocardio Los resultados del estudio ROCKET-AF fueron consistentes, independientemente de los antecedentes de infarto de miocardio Sin embargo, hubo una tendencia a presentar un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o angina inestable en aquellos sujetos asignados a rivaroxaban, en comparación con warfarina (HR 0,86; IC 95% 0,73-1,00; p = 0,0509)
Pacientes con insuficiencia cardiaca <sup>29</sup>	En el estudio ROCKET-AF, aproximadamente el 64% tenían insuficiencia cardiaca al inicio del estudio Tanto la eficacia como el riesgo de sangrados mayores/no mayores clínicamente relevantes fueron similares en ambos grupos de tratamiento, independientemente de la presencia de insuficiencia cardiaca En los pacientes con insuficiencia cardiaca el riesgo de ictus hemorrágico fue menor con rivaroxaban que con warfarina, al igual que en el estudio global (HR 0,38; IC 95% 0,19-0,76; p-interacción = 0,067)

AIT: ataque isquémico transitorio; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

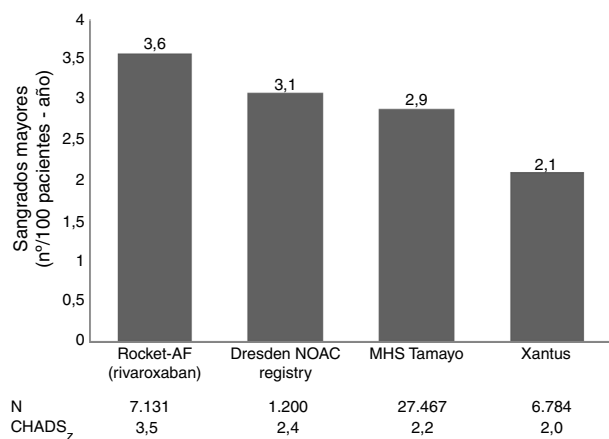
Datos tomados de Halperin et al.<sup>24</sup>, Fox et al.<sup>25</sup>, Bansilal et al.<sup>26</sup>, Hankey et al.<sup>27</sup>, Mahaffey et al.<sup>28</sup> y Van Diepen et al.<sup>29</sup>

**Tabla 4** Eventos<sup>a</sup> ocurridos en los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF (brazo rivaroxaban), y en los registros *Dresden NOAC Registry*, del Departamento de Defensa de los Estados Unidos y XANTUS

	ROCKET-AF (rivaroxaban) (n = 7.131)	<i>Dresden NOAC Registry</i> (n = 1.200)	Departamento de Defensa de los Estados Unidos (n = 27.467)	XANTUS (n = 6.784)
Ictus/embolismo sistémico	1,7	-	-	0,8
Ictus	1,65	-	-	0,7
Sangrado mayor	3,6	3,1	2,86	2,1
Sangrado gastrointestinal	3,2	-	2,5	0,9
Hemorragia intracraneal	0,5	-	0,2	0,4
Sangrado mortal	0,2	0,15	0,08	0,2

<sup>a</sup> Tasas anuales por 100 pacientes-año.

Datos tomados de Patel et al.<sup>23</sup>, Beyer-Westendorf et al.<sup>31</sup>, Tamayo et al.<sup>32</sup> y Camm et al.<sup>33</sup>

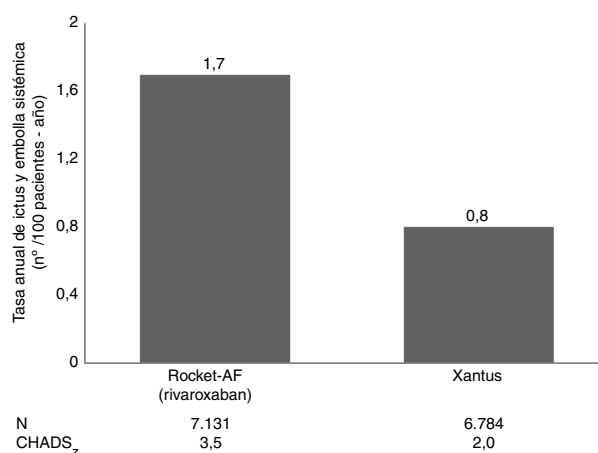


**Figura 2** Tasa de sangrados mayores con rivaroxaban en el estudio ROCKET-AF y en diferentes registros de práctica clínica. Gráfica elaborada a partir de la información publicada en los diferentes estudios (Patel et al.<sup>23</sup>, Beyer-Westendorf et al.<sup>31</sup>, Tamayo et al.<sup>32</sup> y Camm et al.<sup>33</sup>).

total de sangrados reportados, cerca del 59% fueron clasificados como hemorragias menores, el 35% como sangrados no mayores clínicamente relevantes, y solo un 6% como sangrados mayores. La tasa anual de sangrados mayores fue 3,1 por 100 pacientes-año, y la de sangrados mortales aproximadamente 0,15 por 100 pacientes-año (fig. 2). En los casos de sangrados mayores, en el 38% de los casos fue necesario realizar algún procedimiento intervencionista o quirúrgico, y únicamente en el 9% se precisó el empleo de concentrado de complejo de protrombina (tabla 4)<sup>31</sup>.

En el estudio de Tamayo et al. se incluyeron entre enero de 2013 y marzo de 2014 27.467 pacientes provenientes del Departamento de Defensa de los Estados Unidos. La tasa anual de sangrados mayores fue 2,86 por 100 pacientes-año, la de hemorragia intracraneal 0,2, y la de hemorragia mortal 0,08 (fig. 2). Dentro de los sangrados mayores, los más frecuentes fueron los de origen gastrointestinal (88,5% de estos). En comparación con los sujetos sin sangrados, los pacientes con sangrados mayores tenían más edad, más hipertensión arterial, más cardiopatía isquémica, más insuficiencia cardíaca y más insuficiencia renal (tabla 4)<sup>32</sup>. Recientemente se han presentado datos más actualizados de este registro<sup>34,35</sup>. En el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, celebrado en septiembre de 2015, se han dado a conocer los resultados con 39.052 pacientes incluidos; la tasa de sangrados mayores fue 2,89 por 100 pacientes-año, siendo los más frecuentes los sangrados de origen gastrointestinal (87,2%). La tasa de sangrados mortales fue 0,1 por 100 pacientes-año<sup>35</sup>.

En el estudio XANTUS se incluyeron de manera consecutiva 6.874 pacientes con FA no valvular que comenzaron tratamiento con rivaroxaban. La duración media del tratamiento fue de 329 días. La tasa de sangrados mayores, sangrados gastrointestinales, hemorragias intracraneales y sangrados mortales fueron 2,1, 0,9, 0,4 y 0,2 por 100 pacientes-año, respectivamente (tabla 4; fig. 2). Por otra parte, la tasa de ictus y embolia sistémica fue muy inferior al reportado en el ROCKET-AF en el brazo de rivaroxaban (0,8 vs. 1,7 por 100 pacientes-año) (tabla 4; fig. 3). Además, en este estudio se objetivó que el 75,1% de los



**Figura 3** Prevención frente al ictus y embolia sistémica de rivaroxaban en XANTUS y en ROCKET-AF.

Gráfica elaborada a partir de la información publicada en los diferentes estudios (Patel et al.<sup>23</sup> y Camm et al.<sup>33</sup>).

pacientes se mostraron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento<sup>33</sup>.

En otro registro realizado en Suiza en el que se incluyeron 537 pacientes tratados con rivaroxaban y que fueron seguidos durante 3 meses, únicamente uno presentó un ictus isquémico (0,19%), 2 pacientes sangrado mayor no mortal (0,37%) y 11 pacientes sangrados menores (2,05%). Además, en este registro también se objetivó que la satisfacción con el tratamiento, tanto de los pacientes como de los médicos, mejoró en aquellos sujetos que cambiaron los antagonistas de la vitamina K por rivaroxaban<sup>36</sup>.

Asimismo, varios estudios han comparado la efectividad y la seguridad de rivaroxaban frente a warfarina en pacientes de la vida real<sup>12,37-39</sup>. En el estudio RELIEF, un estudio retrospectivo realizado en pacientes atendidos en Atención Primaria en Alemania, la incidencia de ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracerebral/intracraneal e infarto de miocardio en el primer año de tratamiento fue menor con rivaroxaban que con los antagonistas de la vitamina K (1,97 frente a 3,68 eventos/100 personas-año; HR 0,54; IC 95% 0,31-0,92)<sup>12</sup>. Además, parece que las hemorragias cerebrales relacionadas con el tratamiento con rivaroxaban podrían tener un menor tamaño, un menor riesgo de expansión y se asocian con un mejor estado funcional y vital que las hemorragias cerebrales relacionadas con warfarina<sup>38</sup>.

En el estudio ROCKET-AF el riesgo de sangrados gastrointestinales fue mayor con rivaroxaban que con warfarina<sup>23</sup>. Sin embargo, los estudios realizados en condiciones de práctica clínica habitual no solo no han confirmado este mayor riesgo, sino que, en general, han encontrado un menor riesgo de hemorragias gastrointestinales<sup>32,33,37,39</sup>.

Finalmente, uno de los posibles problemas que se ha planteado que podrían presentar los anticoagulantes de acción directa es que como al utilizar estos fármacos, a diferencia de lo que ocurre con los antagonistas de la vitamina K, no es necesario monitorizar la actividad anticoagulante, sería posible que la adherencia al tratamiento fuera menor que con los clásicos antivitaminas K. Sin embargo, las evidencias han demostrado todo lo contrario. Así, se ha

observado que la persistencia al tratamiento con rivaroxaban es elevada. De hecho, en un estudio se objetivó que al año de tratamiento, únicamente el 15% de los pacientes había discontinuado el tratamiento, con pocos abandonos posteriormente<sup>40</sup>. Por otra parte, el tratamiento administrado una vez al día frente a 2 veces al día podría mejorar la adherencia al tratamiento<sup>41</sup>.

## Conclusiones

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es imprescindible en todo paciente con FA, y el tratamiento anticoagulante es la piedra angular de este. Aunque los ensayos clínicos han demostrado que los anticoagulantes de acción directa son al menos tan eficaces como la warfarina, y presentan un mejor perfil de seguridad, es importante confirmar estos resultados en la práctica clínica habitual. Rivaroxaban es el anticoagulante oral de acción directa más empleado en la actualidad<sup>42</sup>. Los resultados de los diferentes registros realizados en todo el mundo muestran que la incidencia tanto de sangrados mayores como de sangrados gastrointestinales con rivaroxaban es incluso menor en los pacientes de la vida real que la observada en el estudio ROCKET-AF<sup>31-35</sup>. Todos estos datos confirman que rivaroxaban es una excelente alternativa en la prevención del ictus en todo paciente con FA no valvular en la práctica clínica real.

## Mensajes para llevarse a casa

- La FA aumenta el riesgo de ictus hasta en 5 veces. Al año, la mortalidad por el ictus asociado a la FA alcanza la mitad de los pacientes.
- La prevención del ictus debe ser prioritaria en todo paciente con FA, y el médico de Atención Primaria juega un papel central en este contexto.
- Los antagonistas de la vitamina K tienen importantes limitaciones que dificultan su uso en la práctica clínica real.
- Los anticoagulantes orales de acción directa superan ampliamente estas limitaciones.
- En el estudio ROCKET-AF, rivaroxaban fue al menos tan eficaz como warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica en el paciente con FA no valvular, con un menor riesgo de hemorragias intracraneales, críticas y fatales.
- Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no son exactamente iguales a aquellos de la práctica clínica real (criterios de inclusión/exclusión más estrictos, seguimiento más exhaustivo), por lo que la realización de registros es fundamental para poder aportar luz sobre qué es lo que ocurre en la «vida real».
- En los últimos años se han publicado numerosos registros con rivaroxaban, en los que se han incluido más de 47.000 pacientes con FA no valvular.
- Estos registros han confirmado la eficacia de rivaroxaban en la prevención del ictus en el paciente con FA.
- Además, estos registros muestran que el riesgo de sangrados (hemorragias mayores, intracraneales, gastrointestinales y mortales) con rivaroxaban en la «vida real» son incluso menores que en el estudio ROCKET-AF.

- Todos estos datos confirman que rivaroxaban es una excelente alternativa en la prevención de ictus en todo paciente con FA no valvular en la práctica clínica real.

## Conflicto de intereses

Vivencio Barrios ha recibido honorarios por ponencias y asesorías científicas de Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer/Bristol y Daiichi Sankyo.

Carlos Escobar ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer/Bristol y Daiichi Sankyo.

## Bibliografía

1. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639–54.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.
3. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
4. Barrios V, Escobar C, Echarrí R. Atrial fibrillation and coronary heart disease: Fatal attraction. *J Atr Fibrillation*. 2009;1:15–21.
5. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25–36.
6. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150–1.
7. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
9. Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: A once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129–41.
10. Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: Focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res*. 2015;4:651–64.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
12. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation - The RELIEF study. *Int J Cardiol*. 2016;203:882–4.
13. Barón-Esquivias G, Fernández-Avilés F, Atienza F, Pastor Pueyo P, Toro R, Sanmartín Fernández M. Efficacy and safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:341–53.
14. European Medicines Agency (EMA). Xarelto®. Summary of product characteristics [consultado 17 July 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)

15. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1–16.
16. Trujillo T, Dobesh PP. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications. *Drugs*. 2014;74:1587–603.
17. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1407–20.
18. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—An oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:249–55.
19. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:89–98.
20. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): The ODIx-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116:180–7.
21. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: The Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242–7.
22. Girgis IG, Patel MR, Peters GR, Moore KT, Mahaffey KW, Nessel CC, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:917–27.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
24. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138–46.
25. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387–94.
26. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015;170:675–82.
27. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al., ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–22.
28. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP, et al., ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: Results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:233–41.
29. Van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail*. 2013;6:740–7.
30. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769–76.
31. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955–62.
32. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27,467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38:63–8.
33. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015, pii: ehv466. [Epub ahead of print].
34. Tamayo S, Patel M, Yuan Z, Hopf K, Peacock FW. Post-marketing pharmacovigilance study for the active detection and evaluation of major bleeding in rivaroxaban users with non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:A281.
35. Peacock WF, Patel M, Tamayo S, Sicignano N, Hopf K, Yuan Z. Major bleeding in a post-marketing assessment of 39,052 non-valvular atrial fibrillation patients on rivaroxaban. *ESC Congress 365, 29 August-2 September 2015. Abstract P4066*.
36. Engelberger RP, Noll G, Schmidt D, Alatri A, Frei B, Kaiser WE, et al. Initiation of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation at the primary care level: The Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation (STAR) study. *Eur J Intern Med*. 2015;26:508–14.
37. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–25.
38. Hagii J, Tomita H, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Hitomi H, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: Comparison with those during warfarin. *Stroke*. 2014;45:2805–7.
39. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: Population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857.
40. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015;17:530–8.
41. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675–90.
42. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med*. 2015;128:1300–5.