



Oficina de Evaluación de Medicamentos
Servicio Extremeño de Salud
 Programa de la Consejería de Salud y Política Social



RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

RECOMENDACIONES GRADE

Paciente hombre/mujer de 73 años (IQR 65–78) con fibrilación auricular no valvular, con moderado a alto riesgo de ACV en un año [media de puntuación CHADS (2) : 3,47 (DE 0,95)]

Con buen control del INR hacemos una **recomendación débil EN CONTRA** de utilizar rivaroxabán frente a warfarina

JUSTIFICACIÓN

A pesar de las exigentes condiciones de control de un ensayo clínico, el ROCKET AF logró un control pobre del INR en el grupo de warfarina, con un promedio de TRT por paciente del 55%, significativamente inferior que otros ensayos clínicos de similar entidad. El TRT por paciente no es la única variable que explica el porcentaje de eventos de ACV y Hemorragia mayor, y los autores no aportan los datos de asociación entre el TRT de cada uno de los pacientes y los eventos de ACV y Hemorragia mayor producidos, de modo que no pueden refutar la evidencia disponible hasta hoy de que a mayor

TRT con warfarina se espera menor número de eventos de ambas variables. En su lugar, los autores aportan los datos de TRT por centro, donde un TRT de un paciente individual se correlaciona sólo modestamente con un TRT por centro. Además, muestran anomalías en los mejores estratos de TRT por centro, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en el ACV o embolismo sistémico entre rivaroxabán y warfarina, pero sí se encuentra en la Hemorragia mayor, en contra de rivaroxabán.

Si, tras los adecuados intentos para alcanzar un buen control del INR, se fracasa y prevalece el control pobre del INR hacemos una **recomendación débil A FAVOR** de utilizar rivaroxabán frente a warfarina

JUSTIFICACIÓN

El panel tiene un moderado grado de confianza de que probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables.

1º Balance de beneficios y daños añadidos:

En el análisis de no inferioridad, Rivaroxabán fue no inferior a Warfarina en la prevención de [ACV o Embolismo sistémico]. En el análisis de superioridad no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Rivaroxabán y Warfarina en las variables Mortalidad, ACV totales, ACV fatal, ACV isquémico, ACV incapacitante, Hemorragia mayor y Hemorragia no mayor de importancia clínica. Rivaroxabán mostró beneficio en las variables ACV hemorrágico, Hemorragia mayor fatal y Hemorragia intracraneal, que estimamos en los tres casos con magnitud del efecto muy bajo. Asimismo Rivaroxabán mostró daños añadidos en las variables por Hemorragia GI mayor y Abandonos por efectos adversos hemorrágicos, que estimamos con magnitud del efecto de moderado a bajo.

2º Inconvenientes

Los inconvenientes en contra de Rivaroxabán frente a Warfarina son: a) Rivaroxabán carece de antídoto para la reversión de las hemorragias mayores por exceso de anticoagulación; y b) Rivaroxabán carece de un reactivo y patrón para monitorización de utilidad clínica en emergencias por hemorragias y traumas. En contra de Warfarina son: a) la necesidad de monitorización para el objetivo de INR 2-3 cada 2-4 semanas; y b) su interacción con fármacos y alimentos.

3º Costes y coste-efectividad

La ausencia de perfil de seguridad a largo plazo de Rivaroxabán, y la falta de datos farmacoeconómicos frente a pacientes con warfarina con control pobre y con buen control del INR, no permiten juzgar si el balance de beneficios, riesgos e inconvenientes justifica los costes adicionales.



COSTE TRATAMIENTO/DÍA

Acenocumarol titulado para INR 2–3	0,14 €
Warfarina titulada para INR 2–3	0,75 €
Rivaroxabán 15 mg/24 h y 20 mg/24 h	?

RECOMENDACIONES DEL SISTEMA GRADE

Fuerte A FAVOR

Fuerte EN CONTRA

Débil A FAVOR

Débil EN CONTRA

GLOSARIO

ACV: Accidente cerebrovascular. CHADS: Puntuación para evaluar el riesgo de sufrir un ACV. EMA: Agencia Europea del Medicamento. INR: Ratio internacional normalizada del tiempo de protrombina. IQR: Rango intercuartílico. TRT: Tiempo en rango terapéutico del INR, entre 2 y 3.

INFORME HOJA DE NOVEDAD FARMACOTERAPÉUTICA

RIVAROXABÁN en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Autores: Pedro Luis Rubio Núñez, María del Carmen Gómez Santana, Enrique Gavilán Moral, Antonio Montaña Barrientos, María Josefa Baquero Barroso, Elena Candela Marroquín, Antonio Álvarez-Cienfuegos, Galo Agustín Sánchez Robles.

Revisor externo: Jorge Groiss Buiza (Servicio de Hematología del Hospital Infanta Cristina de Badajoz).

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Diseño y maquetación: Ángel Galán. **Página web:** evalmed.es

Evaluación por la Oficina hasta la fecha: 08/03/2012

Principio activo (DCI): Rivaroxabán (ampliación de indicación para fibrilación auricular no valvular).

Marca registrada: Xarelto® (Bayer Schering Pharma AG). Fecha autorización de la ampliación por la EMA: 22/09/2011 (procedimiento centralizado).

Grupo terapéutico: inhibidores directos de trombina. Código ATC: B01AX06

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

INTRODUCCIÓN

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El estudio ATRIA (2001) mostró una prevalencia de fibrilación auricular del 0,95% para la población de California del Norte mayor de 20 años. Por tramos de edad, la prevalencia asciende desde el 0,1% entre pacientes de 20 a 55 años hasta el 9% en mayores de 80 años (1). Un estudio de menor calidad obtuvo datos similares aunque ligeramente más elevados en España (2). Una cohorte del estudio Framingham seguida 34 años reveló que la fibrilación auricular fue el único factor de riesgo cardiovascular que ejerce un efecto independiente de accidente cerebrovascular en personas con 80–89 años ($p < 0,01$) (3).

La fibrilación auricular tiene una importante morbilidad, mortalidad y coste económico, debido a la ocurrencia de deterioro hemodinámico y eventos tromboembólicos. El compromiso hemodinámico y alteraciones del ritmo puede ser sintomático y puede dar lugar a una disminución en la calidad de vida. Sin embargo, la mayor parte de la mortalidad y la discapacidad funcional

asociada a la fibrilación auricular se debe a la ocurrencia de un accidente cerebrovascular isquémico o embolismo sistémico, para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan los antagonistas de la vitamina K: warfarina (warfarina) y acenocumarol. El metaanálisis de Hart y col mostró que, con un INR 2,9 de media, warfarina reduce los accidente cerebrovascular totales respecto a placebo. Efectivamente, en los 5 ensayos clínicos en prevención primaria, para la variable accidente cerebrovascular totales hubo 1,65% de eventos por paciente y año con warfarina frente a 4,61% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,40 (0,27–0,60), RAR 2,77% (1,84% a 3,37%) y NNT 36 (30 a 54) por año. En el único ensayo clínico en prevención secundaria, para la misma variable, hubo 3,94% de eventos por paciente y año con warfarina frente a 12,35% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,38 (0,26–0,56), RAR 7,65% (5,43% a 9,14%) y NNT 13 (11 a 18) por año (4). Pero warfarina también incrementa el riesgo de hemorragia y es de difícil

manejo por las diferencias individuales en su biodisponibilidad (desplazamiento de proteínas plasmáticas, metabolismo y polimorfismo metabólico de las isoenzimas de la CYP P450), lo que precisa una monitorización individualizada donde los beneficios de prevención de accidente cerebrovascular isquémico ($\text{INR} \geq 2$, no siendo mejor 3 que 2) compensen los riesgos de hemorragia, especialmente intracraneal (con un fuerte incremento en INR 3,5–4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR 4–4,5). Puestos en relación beneficios y riesgos, su balance más idóneo hoy se ha establecido en INR 2–3 para pacientes que no tienen un alto riesgo de hemorragia (5–7).

Nuevos medicamentos buscan mantener (o incluso superar) los mismos beneficios anticoagulantes de los antagonistas de la vitamina K disminuyendo los riesgos (de hemorragia) y los inconvenientes (monitorización ambulatoria, interacciones, cambios de estilos de vida). Entre éstos se encuentra rivaroxabán.

II. INDICACIONES AUTORIZADAS

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA autorizó una nueva indicación para rivaroxabán (Xarelto®): Prevención de accidente cerebrovascular

y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo: a) Insuficiencia

cardíaca; b) hipertensión; c) Edad ≥ 75 años; d) Diabetes mellitus; o d) Previo ictus o ataque isquémico transitorio (8).

III. MODO Y/O MECANISMO DE ACCIÓN

Rivaroxaban es un inhibidor directo, selectivo y competitivo del factor Xa con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de

la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las

plaquetas (9).

IV. VARIABLES QUE SE COMPARAN

En la tabla I mostramos el perfil de paciente y los resultados en salud

importantes para éste, según estimó el panel. Las definiciones de los ACV

y hemorragias son las asumidas en el protocolo del estudio ROCKET AF (10).

V. MEDICAMENTOS COMPARADORES

Warfarina y acenocumarol.

TABLA I. PERFIL DEL PACIENTE Y RESULTADOS EN SALUD

Perfil: Hombre, mujer con una mediana de 73 años (IQR 65–78) con fibrilación auricular no valvular; con moderado a alto riesgo de ACV en un año [media de puntuación CHADS(2): 3,47 (DE 0,95)]

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	PUNTUACIÓN DE IMPORTANCIA
1. En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal	
ACV totales	9
2. En las que se evalúa la disminución del riesgo basal	
ACV totales	9
ACV fatales	9
ACV isquémicos	9
ACV hemorrágicos	9
ACV incapacitantes	9
3. En las que se evalúa el aumento del riesgo basal	
Hemorragia mayor	8
Hemorragia mayor fatal	9
Hemorragia intracraneal	8
Hemorragia GI mayor	8
Hemorragia no mayor de importancia clínica	6
Abandonos por efectos adversos hemorrágicos	6
Puntuación 7, 8 y 9: Riesgos graves (críticos para tomar una decisión)	
Puntuación 4, 5 y 6: Riesgos moderados (importantes, pero no críticos para tomar una decisión)	
Puntuación 1, 2 y 3: Riesgos leves (no importantes para tomar una decisión)	

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

VI. EFICACIA Y SEGURIDAD

A) HERRAMIENTAS PARA LOS CÁLCULOS

Utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.0) de la Colaboración Cochrane (11), eligiendo el RR como estimador y un IC del 95% para el cálculo del dato de cada variable procedente de distintos ensayos clínicos susceptibles de ser metaanalizados. Aplicando el bien establecido riesgo absoluto del grupo

control (RAc) sobre el RR (IC 95%) del metaanálisis, obtenemos la RAR y el NNT (IC 95%). Para los ensayos individuales, cuando disponemos del HR (IC 95%) y la densidad de eventos del grupo de control, obtenemos el NNT (IC 95%) aplicando Supervivencia en el grupo de intervención es igual a Supervivencia

en el grupo de control elevado al HR, es decir $Si = ScHR (12)$, y lo expresamos como cálculo por time to event. Para el resto, obtenemos el NNT (IC 95%) desde la RAR (IC 95%) calculado por riesgos acumulados, y lo expresamos como tal.

TABLA 2. RESULTADOS DE LAS VARIABLES BUSCADAS

PUNTAJACIÓN DE IMPORTANCIA	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	Porcentaje de eventos / años RIVA		Cálculo por time to event (en 1 año)		
				HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)
9	Mortalidad total (según criterio "población por ITT", 1,94 años)	4,52%	4,90%	0,92 (0,82-1,03)	0,38% (-0,14% a 0,86%)	261 (116 a -698)
9	Mortalidad total	1,87%	2,20%	0,85 (0,70-1,02)	0,33% (-0,04% a 0,65%)	306 (153 a -2299)
9	ACV totales	1,67%	1,96%	0,85 (0,7-1,03)	0,29% (-0,06% a 0,58%)	343 (171 a -1718)
9	ACV fatales	0,0042	0,0059	0,71 (0,49-1,03)	0,17% (-0,02% a 0,3%)	586 (333 a -5667)
9	ACV isquémicos	1,34%	1,42%	0,94 (0,75-1,17)	0,08% (-0,24% a 0,35%)	1182 (283 a -418)
9	ACV hemorrágicos	0,26%	0,44%	0,59 (0,37-0,93)	0,18% (0,03% a 0,28%)	<u>555 (361 a 3253)</u>
9	ACV incapacitantes	0,39%	0,50%	0,77 (0,52-1,14)	0,11% (-0,07% a 0,24%)	871 (417 a -1433)
8	Hemorragia mayor	3,53%	3,40%	1,04 (0,90-1,2)	-0,13% (-0,67% a 0,33%)	-749 (299 a -150)
9	Hemorragia mayor fatal	0,25%	0,50%	0,5 (0,31-0,79)	0,25% (0,1% a 0,34%)	<u>401 (290 a 954)</u>
8	Hemorragia intracraneal	0,47%	0,70%	0,67 (0,47-0,93)	0,23% (0,05% a 0,37%)	<u>434 (270 a 2047)</u>
8	Hemorragia GI mayor	1,94%	1,33%	1,46 (1,12-1,89)	-0,61% (-1,03% a -0,19%)	<u>-164 (-97 a -535)</u>
6	Hemorragia no mayor de importancia clínica	11,83%	11,40%	1,04 (0,96-1,13)	-0,43% (-1,38% a 0,43%)	-234 (233 a -72)
6	Abandonos por efectos adversos hemorrágicos	2,64%	1,90%	1,39 (1,12-1,73)	-0,74% (-1,23% a -0,25%)	<u>-135 (81 a -404)</u>

Todos los resultados se expresan sobre la "población de seguridad" durante una mediana de seguimiento de 590 días (1,62 años), salvo que se indique expresamente otra situación.

(#) Extraído del Supplementary appendix del estudio ROCKET AF, tabla 2, pág 14, calculado por riesgos acumulados e interpolado a 1 año.

(¥) Extraído del informe de evaluación FDA, tabla 5.9, pág 66, calculado por riesgos acumulados e interpolado a 1 año.

B) ESTUDIOS EN LOS QUE NOS HEMOS BASADO

1º Frente a acenocumarol

Durante la evaluación no se disponía de ningún estudio.

2º Frente a warfarina

Dispusimos del informe EPAR de la EMA (9) y el informe de la FDA (13). Ambos están basados en un único ensayo pivotal, ROCKET AF. La búsqueda bibliográfica en Medline realizada en 01/03/2012 solo nos aportó este ensayo clínico con variables de resultados en salud.

El estudio ROCKET AF es un ECA con 14.236 pacientes, doble ciego para los dos brazos de Rivaroxabán (15 mg/24 h) y Warfarina (con ajuste de dosis para INR 2-3), multicéntrico, con una media de seguimiento de 1,62 años, cuyo perfil promedio de paciente resultó ser: Hombre/Mujer con una edad mediana de 73 años (IQR 65-78) con fibrilación auricular no valvular, con moderado a alto riesgo de ACV en un año [media de puntuación CHADS(2): 3,47 (DE 0,95)].

Esperando una incidencia de 2,3% de

eventos por año con Warfarina para la variable primaria compuesta [ACV o Embolismo sistémico], el estudio se diseñó con un nivel de significación 0,025% (1 cola), potencia 95% para rechazar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC del RR para la variable primaria con Rivaroxabán vs Warfarina debía ser menor de 1,46 para mantener por lo menos la mitad del beneficio de Warfarina sobre placebo obtenido en el metaanálisis de Hart (4, 10), aunque hubiera debido ser 1,38, según nuestros cálculos y el informe de la FDA (13). Los resultados de la variable principal y demás variables del estudio ROCKET AF los mostramos en la tabla 3 (adenda), en la que ofrecemos los HR en time to event calculados por los investigadores y la RAR y el NNT en 1 año calculados por nosotros (14, 15). Añadimos la tabla 4 (adenda) con los detalles de las hemorragias mayores, en la que hemos preferido ofrecer los eventos en los 1,62 años de media de seguimiento, con nuestros cálculos por riesgos acumulados.

Según la puntuación del sistema GRADE,

el estudio ROCKET AF obtuvo una calidad de la evidencia MODERADA, rebaja de la calidad que justificamos por las siguientes razones:

1) En el análisis de superioridad, cuando la variable [ACV o Embolismo sistémico] se analizó con la “población de seguridad” y el “período de observación durante el tratamiento (1,62 años)” el resultado era estadísticamente significativo, con un NNT 218 (131 a 919) por año, que estimamos de una magnitud del efecto muy bajo, pero cuando se analizó con la “población por ITT” y “período de observación en tratamiento (1,62 años) más el período pos-tratamiento (117 días)” no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre Rivaroxabán vs Warfarina, HR 0,88 (0,74-1,03).

2) En el grupo de Warfarina la media del Tiempo en Rango Terapéutico (en INR 2-3) de todos los pacientes (TRTp) fue 55,16% y la mediana fue 57,83%, lo que se considera un control pobre. Este apartado se desarrolla más abajo en el análisis de subgrupos.

C) RESULTADOS EN SALUD

Hemos tomado los eventos de las “variables buscadas” del estudio ROCKET AF, del Supplementary appendix y del Informe de evaluación de la FDA (13-15), y los resultados de los cálculos los mostramos en la tabla 2.

1º Análisis de no inferioridad (población por protocolo, mediana de seguimiento 1,62 años).

Rivaroxabán fue no inferior a Warfarina en la prevención de [ACV o Embolismo sistémico] con la “población por protocolo”, durante una mediana de seguimiento de 1,62 años. De este análisis no debe ni puede colegirse superioridad.

2º Análisis de superioridad (población de seguridad, mediana de seguimiento 1,62 años).

1. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables Mortalidad, ACV totales, ACV fatal, ACV isquémico, ACV incapacitante, Hemorragia mayor y Hemorragia no mayor de importancia clínica.

2. Hubo beneficio en las variables ACV hemorrágico, Hemorragia mayor fatal y Hemorragia intracraneal.

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

1) ACV hemorrágico: 0,26%/año vs 0,44%/año; RR 0,59 (0,37–0,93) RAR 0,18% (0,03% a 0,28%); y NNT 555 (361 a 3253) por año, que estimamos de magnitud del efecto muy bajo.

2) Hemorragia mayor fatal: 0,25%/año vs 0,5%/año; RR 0,5 (0,31–0,79); RAR 0,25% (0,1% a 0,34%); y NNT 401 (290 a 954) por año, que estimamos de magnitud del efecto muy bajo.

3) Hemorragia intracraneal: 0,47%/año vs 0,7%/año; RR 0,67 (0,47–0,93); RAR 0,23% (0,05% a 0,37%); y NNT 434 (270 a 2047) por año, que estimamos de una magnitud del efecto muy bajo.

3. Hubo daños añadidos en las variables por Hemorragia GI mayor y Abandonos por efectos adversos hemorrágicos.

1) Hemorragia GI mayor: 1,94%/año vs

1,33%/año; RR 1,46 (1,12–1,89); AAR 0,61% (0,19% a 1,03%); NND 164 (97 a 535), que estimamos de magnitud del efecto de moderado a muy bajo.

7) Abandonos por efectos adversos hemorrágicos: 2,64% vs 1,9%; RR 1,39 (1,12–1,73); AAR 0,74% (0,25% a –1,23%), NND 135 (81 a 404), que estimamos de magnitud del efecto de moderado a bajo.

D) ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

1° Por ACV o AIT previos o no.

Para la variable [ACV o Embolismo sistémico] no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con ACV o AIT previos. Sí se encuentra un beneficio significativo en el subgrupo de pacientes sin ACV o AIT previos, pues los eventos fueron 53/3180 (1,67%) con Rivaroxabán frente a 92/3213 (2,86%) con Warfarina; RR 0,58 (0,42–0,81); RAR 1,20% (0,45% a

1,92%); NNT 84 (52 a 222) en 1,62 años (tabla 5). Esta evidencia es de calidad baja (15).

2° Por edad mayor o menor de 75 años.

Para la variable [ACV o Embolismo sistémico] no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con menos de 75 años. Sí se encuentra beneficio en el subgrupo de pacientes iguales o mayores

de 75 años, pues los eventos fueron 82/3073 (2,67%) con Rivaroxabán frente a 124/3077 (4,03%) con Warfarina; RR 0,66 (0,50–0,87); RAR 1,36% (0,45% a 2,26%); NNT 73 (44 a 223) en 1,62 años (tabla 5). Esta evidencia es de calidad baja (15).

3° Por tramos de aclaramiento de creatinina (CICr).

Para la variable [ACV o Embolismo

TABLA 5: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DEL ESTUDIO ROCKET AF PARA LA VARIABLE [ACV O EMBOLISMO SISTÉMICO] (15, 16)

ROCKET AF, rivaroxab vs warf, mediana de Tratamiento y Seguimiento 1,62 años	n° eventos (%) RIVA	n° eventos (%) WARF	Cálculos por "riesgos acumulados" (en 1,62 años)			Potencia resultante
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	
[ACV o Embolismo sistémico]						
Toda la cohorte	189/7061 (2,68%)	243/7082 (3,43%)	0,78 (0,65–0,94)	0,75% (0,18% a 1,32%)	<u>133 (76 a 544)</u>	74,07%
Subgrupos con y sin ACV/AIT previo						
Sí Previo ACV/AIT	136/3881 (3,5%)	151/3869 (3,9%)	0,90 (0,72–1,13)	0,40% (–0,45% a 1,24%)	251 (80 a –223)	15,15%
NO Previo ACV/AIT	53/3180 (1,67%)	92/3213 (2,86%)	0,58 (0,42–0,81)	1,20% (0,45% a 1,92%)	84 (52 a 222)	89,34%
Subgrupos por edad mayor y menor de 75 años						
Menor de 75 años	107/3988 (2,68%)	119/4005 (2,97%)	0,90 (0,70–1,17)	0,29% (–0,44% a 1,02%)	347 (98 a –225)	11,83%
Igual o mayor de 75 años	82/3073 (2,67%)	124/3077 (4,03%)	0,66 (0,50–0,87)	1,36% (0,45% a 2,26%)	73 (44 a 223)	84,28%
Subgrupos por tramos de clearance de creatinina (CICr)						
CICr < 50 ml/min	50/1485 (3,37%)	60/1456 (4,12%)	0,82 (0,57–1,18)	0,75% (–0,65% a 2,14%)	133 (47 a –155)	19,02%
CICr 50–80 ml/min	91/3290 (2,77%)	128/3396 (3,77%)	0,73 (0,56–0,96)	1,00% (0,14% a 1,86%)	<u>100 (54 a 700)</u>	62,78%
CICr > 80 ml/min	47/2278 (2,06%)	54/2221 (2,43%)	0,85 (0,58–1,25)	0,37% (–0,52% a 1,24%)	272 (80 a –193)	13,11%

TABLA 6: MEDIAS Y MEDIANAS EN EL TIEMPO EN CADA TRAMO DE INR IMPUTADO A LOS PACIENTES DURANTE LOS 590 DÍAS (1,62 AÑOS) DEL PERIODO DE SEGURIDAD² EN EL ESTUDIO ROCKET AF (13)

Grupo de Warfarina (N = 7.025)			
INR	Media	DE	Mediana
<1,5	8,47%	15,68%	2,73%
1,5 a <1,8	10,38%	10,56%	7,88%
1,8 a <2,0	10,26%	7,61%	9,07%
2,0 a 3,0	55,16%	21,25%	57,83%
>3,0 a 3,2	4,76%	4,23%	4,03%
>3,2 a 5,0	9,94%	9,96%	7,94%
>5,0	1,03%	4,85%	0,00%
Total	100,00%		

sistémico] no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con CICr < 50 ml/min ni CICr > 80 ml/min. Sí se encuentra beneficio en el subgrupo de pacientes con CICr 50-80 ml/min, pues los eventos fueron 91/3290 (2,77%) con Rivaroxabán frente a 128/3396 (3,77%) con Warfarina, RR 0,73 (0,56-0,96); RAR 1,00% (0,14% a 1,86%); **NNT 100 (54 a 700)** en 1,62 años (tabla 5). Esta evidencia es de calidad baja (15, 16).

4º Por TRT del grupo Warfarina.

En una carta al director del NEJM, Adam Rose se pregunta si Rivaroxabán ha sido verdaderamente comparado con el estándar de cuidados, dado el relativamente pobre control del INR alcanzado, particularmente en un ensayo clínico (17). Efectivamente, según los datos extraídos del informe de evaluación de la FDA, en el grupo de Warfarina la media del TRT de todos los pacientes (TRTp) fue 55,16% y la mediana fue 57,83%, como mostramos en la tabla 6 (13). Los cálculos se realizaron por el método de Rosendaal (18). Pero los autores no muestran datos correlacionando el porcentaje de TRTp con sus respectivas incidencias de ACV y Hemorragia mayor, por lo que no podemos conocer fehacientemente si el

efecto de la cohorte original se mantiene al desdoblarse en los subgrupos de buen control y de control pobre del TRTp, ya que cuando hay un buen control del INR por paciente con Warfarina se espera menor incidencia de ACV y de Hemorragia mayor que cuando hay un control pobre (19).

Sin embargo, los investigadores aportan los TRT por centro (TRTc), como mostramos en la tabla 7, pero tal y como el mismo Adam Rose reitera el TRT de un paciente individual puede correlacionarse sólo modestamente con el TRT del centro. Así por ejemplo, si en un centro hay 10 pacientes, en el que 3 pacientes están el 20% en TRT y 7 pacientes están el 70% en TRT, la media del TRT del centro es el 55%. Si en otro centro hay otros 10 pacientes, en el que 5 pacientes están el 40% en TRT y 5 pacientes están el 70% en TRT, la media del TRT del centro es el 55% también. En igualdad de otros factores, se esperaría mejor pronóstico en el primer centro que en el segundo, a pesar de que el TRTc de ambos es el 55%.

Los investigadores argumentan que la calidad del INR con Warfarina es independiente del efecto de Rivaroxabán frente a Warfarina, pero esta afirmación tiene varias anomalías como para darlo

por válido. Efectivamente, en esta tabla TRT por centro se perciben varias anomalías que, aparte de la citada en el párrafo anterior, parecen indicar que además del TRT, hay otros factores que son determinantes importantes de las tasas de eventos observados. Si observamos los tramos del grupo Warfarina para la variable ACV o Embolismo sistémico, vemos que a medida que mejora el TRTc disminuyen los eventos con Warfarina, tal y como es lo esperado. Pero lo que no se espera es que los cambios del TRT para la Warfarina afecten al Rivaroxabán, y como puede observarse el 1,74% de la cohorte completa desciende hasta el 1,34% en el mejor tramo del TRTc con Warfarina. De todas formas no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos en los 4 tramos artificialmente contruidos por los investigadores, pero también es cierto que no hay potencia suficiente. Y aunque el informe de la FDA muestra que en un pequeño número de centros con TRT >70% Rivaroxabán perdió la eficacia respecto a Warfarina, tales datos no son concluyentes, lo cual impide una definitiva evaluación en estos niveles.

En la variable Hemorragia mayor también parece haber anomalías. En primer lugar no es plausible que a mejor TRT haya

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

TABLA 7: ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DEL ESTUDIO ROCKET AF POR EL PROMEDIO DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO (TRT) EN INR 2-3 DEL CENTRO, OBTENIENDO EL DE CADA CENTRO DESDE EL TRT DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES EN EL GRUPO DE WARFARINA (13)

ROCKET AF, rivaroxab vs warf, mediana de Tratamiento y Seguimiento 1,62 años	n° eventos (%) RIVA	n° eventos (%) WARF	Cálculo por time to event (en 1 año)		
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)
[ACV o Embolismo sistémico]					
Toda la cohorte	1,74%	2,20%	0,79 (0,65–0,95)	0,46% (0,11% a 0,76%)	218 (131 a 919)
Centros ordenados en función del TRT del grupo de warfarina					
Centros con TRT: 0,00–50,6%	1,78%	2,53%	0,70 (0,48–1,03)	0,75% (–0,07% a 1,31%)	133 (76 a –1335)
Centros con TRT: 50,7–58,5%	1,94%	2,18%	0,89 (0,62–1,29)	0,24% (–0,62% a 0,82%)	421 (122 a –160)
Centros con TRT: 58,6–65,7%	1,91%	2,14%	0,89 (0,62–1,28)	0,23% (–0,59% a 0,81%)	429 (124 a –169)
Centros con TRT: 65,7–100,0%	1,34%	1,80%	0,74 (0,49–1,12)	0,46% (–0,21% a 0,91%)	215 (109 a –468)
Hemorragia mayor					
Toda la cohorte	3,53%	3,40%	1,04 (0,90–1,2)	–0,13% (–0,67% a 0,33%)	–749 (299 a –150)
Centros ordenados en función del TRT del grupo de warfarina					
Centros con TRT: 0,00–50,6%	2,43%	3,25%	0,75 (0,54–1,04)	0,8% (–0,13% a 1,48%)	125 (67 a –783)
Centros con TRT: 50,7–58,5%	3,05%	3,00%	1,01 (0,74–1,37)	–0,03% (–1,09% a 0,77%)	–3385 (130 a –92)
Centros con TRT: 58,6–65,7%	3,79%	3,70%	1,03 (0,78–1,34)	–0,11% (–1,23% a 0,8%)	–919 (125 a –82)
Centros con TRT: 65,7–100,0%	4,94%	3,81%	1,30 (1,01–1,66)	–1,11% (–2,43% a –0,04%)	–90 (–41 a –2677)
Se excluyeron los centros sin valores de INR de pacientes con warfarina					
Datos extraídos del informe de evaluación de la FDA (13). Los de [ACV o Embolismo Sistémico] de la tabla 6.16, en la pág 128; y los de [Hemorragia mayor] de la tabla 7.20, en la pág 164.					

más hemorragias con Warfarina (19), y en segundo lugar, la variabilidad de tasas de hemorragia con Rivaroxabán en los distintos tramos del TRTc de Warfarina (que nada tienen que ver con Rivaroxabán) es aún más sorprendente cuando inesperadamente asciende en el tramo de mejor TRTc de Warfarina, lo que se traduce en que en el mejor tramo de TRTc de Warfarina hay estadísticamente menos hemorragias mayores que con Rivaroxabán. Y así las hemorragias mayores por año en los centros con TRT 65,7–100,0% fueron 4,94% con Rivaroxabán frente a 3,81%

con Warfarina; HR 1,30 (1,01–1,66); AAR 1,11% (0,004% a 2,43%); **NND 90 (41 a 2677) por año** (13).

Los autores (y el informe de la FDA) argumentan que aunque el TRT del ROCKET resultó ser menor que en otros estudios recientes, como mostramos en la tabla 8. Añaden los autores que el 2,4% de eventos/año en la población por ITT observado en el grupo de Warfarina parece significar que la terapia con Warfarina se gestionó de forma adecuada para garantizar la prevención de ACV, y dan por bueno este dato, pero

utilizando el mismo ejemplo que la media en TRTc de más arriba, el promedio de 2,4% de eventos/año, no significa inequívocamente que el control del INR de la mayoría de los pacientes ha sido bueno. Así por ejemplo, habiendo sido el TRTp promedio de 55% en todo el grupo de WARF, si el TRT de cada uno de los pacientes hubiera sido el 55% (es decir, todos con control pobre), se hubieran esperado más eventos isquémicos y/o hemorrágicos.

TABLA 8: COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE EVENTOS POR AÑO PARA LA VARIABLE [ACV O EMBOLISMO SISTÉMICO] DEL GRUPO TRATADO CON WARFARINA EN VARIOS ECA

Variable [ACV O Embolismo sistémico]	PROBE (*) / Doble ciego	Porcentaje con ACV o IAT previos en baseline	Puntuación CHADS (2) (media)	Seguimiento (meses)	Eventos acumulados n° (%)	Porcentaje de [ACV O Embolismo sistémico] por año (según artículo original)	TRT (media / mediana)
EAFI, 1993 (**)	PROBE	100,00%	2,56 (*)	27,04	20 / 225 (8,89%)	3,94%	59% (***)
SPORTIF III, 2003	PROBE	23,78%	2,05 (∞)	17,16	56 / 1703 (3,29%)	2,30%	68%
SPORTIF V, 2005	doble ciego	17,75%	2,17 (∞)	18,86	37 / 1962 (1,89%)	1,20%	68%
ACTIVE W (**), 2006	PROBE	15,00%	2,00	15,00	59 / 3371 (1,75%)	1,40%	Media 63,8% / Mediana 65%
RELY, 2009	PROBE	19,80%	2,10	23,54	202 / 6022 (3,35%)	1,71%	64%
ARISTOTLE, 2011	doble ciego	19,70%	2,10	21,89	265 / 9081 (2,92%)	1,60%	Media 62,2% / Mediana 66%
ROCKET AF, 2011	doble ciego	54,60%	3,46	23,24	306 / 7090 (4,32%)	2,40%	Media 55,16% / Mediana 57,83%

(*) PROBE (Prospective Randomized Open Trial with Blinded Evaluation of Outcomes): Ensayo clínico aleatorizado y controlado, abierto para pacientes y médico que hace el seguimiento, pero cerrado para el comité de evaluación de los eventos

(**) Estos estudios informan del dato de ACV totales

(***) El 59% de TRT del EAFI (tomado del informe de la FDA) es aproximado, pues el objetivo del INR era de 2,5 a 4 y se tomó por valores y no por tiempo. En este punto debe tenerse en cuenta que desde 1993 en adelante la calidad en los controles del INR han mejorado sustancialmente y la comparación entre la calidad del comienzo de los años 90 y los de 2003 en adelante deben hacerse con precaución

(#) La puntuación CHADS (2) del EAFI solo debe tenerse como aproximación, pues no encontramos el número con edad ≥ 75 años e hicimos un cálculo aproximado basándonos en la media y en la desviación estándar en el inicio, 71 años (DE ?)

(∞) La puntuación CHADS (2) de los SPORTIF III y V las hemos calculado con las características de los pacientes en el inicio

E) MÁS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE RESULTADOS EN SALUD Y VARIABLES INTER-MEDIAS (DE LABORATORIO).

1° Función hepática en la fase 3 de los ensayos clínicos.

Tras 16 meses de seguimiento en el estudio SPORTIF III hubo un 6% frente al 1% de pacientes con GPT > 3 LSN en los grupos de ximelagatrán y Warfarina respectivamente, siendo > 5 LSN en el 3,4% de los pacientes con ximelagatrán (20). Tras 20 meses en el SPORTIF V hubo un 6% frente al 0,8% de pacientes con GPT > 3 LSN en los grupos de ximelagatrán y Warfarina, asociándose un caso de hepatotoxicidad grave con ximelagatrán (21). Los tres casos asociados con hepatotoxicidad en el estudio EXTEND, motivaron la suspensión del fármaco (22).

En el estudio ROCKET AF, tras 1,62 años de seguimiento, una elevación en el suero de GPT ≥ 3 UNL y Bilirrubina > 2 UNL fue similar en los dos grupos: 0,47% y 0,50% respectivamente.

3° Reversión de la hemorragia en caso de exceso de anticoagulación.

Los AVK tienen como antídoto la vitamina K, pero Rivaroxabán no lo tiene. El manejo del exceso de anticoagulación con los AVK se apoya en el aplazamiento de la dosis y/o tratamiento con vitamina K oral o intravenosa. Y con Rivaroxabán, en el aplazamiento y en medidas inespecíficas de emergencia.

Respecto a los AVK, las recomendaciones generales de la 8ª edición de la GPC del American College of Chest Physicians para el manejo de INR elevados o hemorragia en pacientes tratados con AVK son las siguientes:

- INR 5 a 9, sin hemorragia significativa:
 - Aplazar la dosis de AVK y tratar con vitamina K1 (1-1,25 mg oral); y 2) Monitorizar el INR el siguiente día y tratar con vitamina K1 si es necesario.
- INR > 9, sin hemorragia significativa:
 - Aplazar la dosis de AVK y tratar con vitamina K1 (1-10 mg oral); 2) Monitorizar el INR el siguiente día y tratar con vitamina K1 si es necesario; y

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

3) Reanudar terapia en la menor dosis cuando se alcance el INR terapéutico.

3. Hemorragia grave con cualquier elevación del INR: 1) Suspender la terapia con AVK y suplementar con concentrado de complejo protrombínico; 2) Tratar con vitamina K1 (10 mg en infusión intravenosa lenta); y 3) La vitamina K1 puede repetirse cada 12 horas (23).

Respecto a Rivaroxabán, su actividad anticoagulante revierte tras la discontinuación del fármaco según una vida media de 5 a 9 horas (24), pero no hay un antídoto específico para antagonizar el efecto de Rivaroxabán. En casos de sobredosis, pueden ser considerados el lavado de estómago con carbón activado si se administra poco después de la ingestión (en 1-2 h), pero la diálisis no es adecuada porque Rivaroxabán está unido a proteínas en un 95%. Cuando estas medidas fracasan, es socorrido pensar en el uso de Factor VII activado o concentrado de complejo protrombínico, o complejo protrombínico activado, pero está generalmente basado en unos pocos datos preclínicos y casos anecdóticos.

En comparación con los anticoagulantes tradicionales, los inhibidores de trombina y del factor Xa prometen producir menos (o equivalentes) complicaciones tromboembólicas, así como equivalentes tasas de hemorragia, cuando se utilizan en una variedad de situaciones clínicas, incluyendo la fibrilación auricular. La falta de un antídoto de inhibidores de trombina y del factor de Xa supone una importante limitación de estos fármacos, especialmente en casos de traumatismo, hemorragia aguda o cirugía urgente de otra índole, como ocurrió en uno de los pacientes del estudio ROCKET que tuvieron que tratar Pearson y col (25).

Aunque para estos casos se surge el uso de factor VII activado, hay pocos datos clínicos que apoyen esta sugerencia, Levi y col, en una revisión publicada en 2010, compararon FVIIa frente a placebo en pacientes con hemorragia tras trauma, y mostraron que las tasas de eventos tromboembólicos arteriales fue mayor entre los pacientes que recibieron FVIIa que en los que recibieron placebo, particularmente entre los de 65 años o más (9,0% vs 3,8%; $p=0,003$), y especialmente altas entre los de más de 75 años (10,8% vs 4,1%; $p=0,02$) (26).

Un ECA farmacodinámico, doble ciego, cruzado, con sujetos sanos, mostró que 50 U/Kg del concentrado de complejo protrombínico Cofact® fue ineficaz para revertir los parámetros de coagulación prolongados por dabigatrán (TTPa, TT, Test de generación de trombina y Tiempo de coagulación con Ecarina), aunque sí por Rivaroxabán (TP y Test de generación de trombina) (27). Aunque este ensayo, puede tener importantes implicaciones clínicas, el efecto del concentrado de complejo protrombínico aún no se ha confirmado en estudios con número adecuado de pacientes con eventos hemorrágicos que han sido tratados con ambos anticoagulantes. Y la propia ficha técnica en apartado "Sobredosis: manejo de la hemorragia" también advierte de su limitada evidencia clínica, además de las medidas ineficaces, sin ofrecer ninguna solución probada para revertir la hemorragia (28).

4º Monitorización de la actividad anticoagulante en sangre (acción farmacodinámica).

La actividad anticoagulante en sangre con los AVK está bien establecida con el tiempo de protrombina, con la ventaja de que se dispone de un patrón internacional

y de una homogeneidad en la fabricación del reactivo, lo que constituye el INR, gracias a un largo esfuerzo internacional para tener un patrón internacional. Si bien suele considerarse un inconveniente la necesidad de una monitorización periódica de los AVK en la clínica para mantener el INR entre 2 y 3, representaría, a nuestro juicio, una ventaja el poder conocer la actividad biológica de este producto en general y especialmente para emergencias por hemorragias mayores o por traumatismos o cirugía o para cirugía urgente.

Respecto a Rivaroxabán, aunque se esgrime como ventaja la no necesidad de monitorización de su actividad anticoagulante en sangre en los pacientes ambulatorios, ésta sería útil en los casos de urgencias por hemorragias mayores.

En el plasma humano Rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en forma concentración-dependiente, con mayor sensibilidad para TP. Sin embargo, la prolongación del tiempo de coagulación varía dependiendo de los reactivos utilizados en el TP y en el TTPa porque la reactividad de Rivaroxabán en el ensayo de la coagulación está influenciada por la composición de los reactivos. Esta variación no puede ser reducida por la conversión de los valores en segundos del TP a un valor de INR; por consiguiente TP y TTPa no son útiles para la medición de los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán en la clínica habitual para emergencias por hemorragias mayores o por traumatismos o cirugía o para cirugía urgente (29).

F) PRECAUCIONES, INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES

1º Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
- Insuficiencia renal con clearance de creatinina < 15 ml/min

- Embarazo y lactancia.

2º Precauciones:

- Insuficiencia renal (grave) con clearance de creatinina 15-29 ml/min;
- Insuficiencia renal (moderada)

con clearance de creatinina 30-49 ml/min que estén recibiendo concomitantemente fármacos que incrementen el nivel en plasma de Rivaroxabán.

- En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden estar significativamente aumentadas, lo que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia.

- Puede ser utilizado con precaución en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.

3º Interacciones:

- Inhibidores fuertes de la CYP3A4 y

glicoproteína P (como ketaconazol o inhibidores de la proteasa),

- Los inductores fuertes inductores de la CYP3A4 pueden disminuir la actividad de Rivaroxabán.
- Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan la hemostasis tales como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa, puede considerarse un tratamiento preventivo un tratamiento preventivo adecuado (28).

VII. DISCUSIÓN

Rivaroxabán es el tercero de una serie de antitrombóticos, iniciada por el ya retirado ximelagatrán, que pretenden ser no inferiores, e incluso superiores, a Warfarina en fibrilación auricular. Warfarina tiene un balance de beneficios y riesgos que justifican los inconvenientes y los costes, bien establecido a lo largo de más de 30 años. Por su parte, Rivaroxabán, con el estudio ROCKET AF como único ensayo pivotal, con sólo 1,62 años de duración, aún no tiene bien establecido el perfil de riesgos, pues no se conoce el efecto de los poco frecuentes en la comunidad (fase IV, de farmacovigilancia). Hasta hoy, podemos

resumir el balance de beneficios, riesgos, inconvenientes y costes así:

- 1) En el análisis de no inferioridad, Rivaroxabán fue no inferior a Warfarina en la prevención de [ACV o Embolismo sistémico]
- 2) En el análisis de superioridad no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Rivaroxabán y Warfarina en las variables Mortalidad, ACV totales, ACV fatal, ACV isquémico, ACV incapacitante, Hemorragia mayor y Hemorragia no mayor de importancia clínica.

3) Hubo beneficio en las variables ACV hemorrágico, Hemorragia mayor fatal y Hemorragia intracraneal, que estimamos en los tres casos de magnitud del efecto muy bajo.

4) Hubo daños añadidos en las variables por Hemorragia GI mayor y Abandonos por efectos adversos hemorrágicos, que estimamos de magnitud del efecto de moderado a bajo.

En un análisis de subgrupos (calidad de evidencia baja), para la variable [ACV o Embolismo sistémico], mantiene el efecto de la cohorte original en pacientes

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

sin ACV o AIT previos, así como en pacientes iguales o mayores de 75 años, pero no se encontró diferencia significativa en pacientes con ACV o AIT previos ni en menores de 75 años.

El análisis de subgrupos (calidad de evidencia baja) por estratos de TRTc no permite concluir que el beneficio de Rivaroxabán vs Warfarina en [ACV o Embolismo sistémico] sobre la cohorte original (que estimamos de magnitud de efecto moderado a muy bajo), se mantenga en los pacientes con buen control del INR. Y en cuanto a los daños añadidos de Rivaroxabán vs Warfarina en Hemorragia mayor, a pesar de que en el mejor estrato de TRTc había una diferencia estadísticamente significativa en contra de Rivaroxabán, los datos

tampoco permiten correlacionarlo con los tramos de TRT por paciente.

El inconveniente en contra de Rivaroxabán frente a Warfarina es la reversión de las hemorragias por exceso de anticoagulación, fundamentalmente por carecer de antídoto. En contra de Warfarina está la monitorización del INR, afectada por la interacción con fármacos y alimentos. En este sentido, Pengo y col publicaron un estudio retrospectivo del TRT en cinco países. Los autores concluyeron que el TRT fue más extenso en las clínicas de anticoagulación (69,5% para Italia y 64,9% para España) respecto a la práctica rutinaria de AP en la comunidad (58,1%, 62,8% y 59,3% para USA, Canadá y Francia respectivamente) (30). No tenemos datos del TRT

promedio en la práctica clínica habitual de atención primaria en España.

Para establecer los costes, es preciso añadir los derivados del programa de monitorización del INR a los del fármaco. En 2006 Menzin y col publicaron un estudio prospectivo de 1 año de seguimiento con una muestra aleatoria de 600 pacientes con FA no valvular, tratados con Warfarina, pertenecientes a 3 clínicas de anticoagulación en áreas metropolitanas de USA (con 3 planes de salud propios). La media de TRT (INR 2-3) fue del 62% y el coste medio de la monitorización fue 155, 163 y 243 euros por paciente y año respectivamente, cambiando 1 euro por 1,4 dólares (31).

VIII. LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para encontrar el lugar en la terapéutica actual lo primero es conocer el riesgo basal de ACV y Hemorragia mayor en 1 año que tiene un paciente con fibrilación auricular no valvular, pues la farmacoterapia persigue disminuir el riesgo de ACV aumentando lo mínimo posible el de Hemorragia mayor.

El recientemente validado esquema CHA(2)DS(2)-VASc ha mostrado el mejor valor de estadístico C frente al CHADS(2) y demás esquemas acreditados, lo que se traduce en mejor fiabilidad situar a los pacientes con FA no valvular en su estrato de riesgo de ACV en 1 año, según la siguiente puntuación: 0 = riesgo bajo; 1 = riesgo intermedio; 2 a 9 = riesgo alto. La orientación inicial para la toma de decisiones para la mayoría de los pacientes bien informados puede ser la siguiente: pacientes con riesgo alto

(puntuación ≥ 2) anticoagulación oral; pacientes con riesgo bajo (puntuación 0) antiagregación con aspirina o nada; pacientes con riesgo intermedio (puntuación 1) aspirina o anticoagulación oral (32, 33). En consonancia con la 9ª edición de la GPC (34), en nuestra evaluación de Dabigatrán en fibrilación auricular, para la anticoagulación oral nosotros hicimos una recomendación débil a favor de utilizar dabigatrán en lugar de warfarina, pero nosotros justificamos esta recomendación sólo si hay un control pobre del INR, pues si hay un buen control del INR hacíamos una recomendación débil en contra de dabigatrán frente a Warfarina (35). En este mismo sentido, la reciente la Actualización en dabigatrán de la Guía ACCF/AHA/HRS para el tratamiento de la FA (36) así como la reciente Guía NICE 249 de Dabigatrán para prevención

de ACV y embolismo sistémico en FA señalan que los pacientes con buen control del INR pueden no tener beneficio adicional frente a warfarina (37).

Ahora bien, los mismos autores recomiendan individualizar por riesgo de hemorragia mayor. En este sentido el recientemente validado esquema HAS-BLED ha mostrado el mejor valor de estadístico C [0,66 (0,61-0,70)] frente los esquemas acreditados, lo que se traduce en mejor fiabilidad situar a los pacientes con FA no valvular tratados con warfarina o aspirina en su estrato de riesgo de Hemorragia mayor en 1 año, refiriéndose con Hemorragia mayor a intracraneal, hospitalización, disminución de hemoglobina de 2g/100 ml y/o transfusión. El esquema HAS-BLED estratifica a los pacientes con la siguiente

puntuación: 0 = bajo riesgo; 2 a 3 = riesgo intermedio; 3 a 9 = riesgo alto (38, 39). Parece razonable utilizar esta puntuación para evaluar la probabilidad de hemorragia mayor en pacientes con FA, por lo que se recomienda vigilar de una forma más estrecha a los pacientes de alto riesgo (puntuación ≥ 3) que utilicen warfarina o aspirina.

Hay otro esquema, el ATRIA, que es

similar al anterior, pero basado en sólo 5 factores de riesgo: anemia, enfermedad renal grave, edad ≥ 75 años, diagnóstico previo de hemorragia y diagnóstico de hipertensión. El esquema ATRIA también obtuvo el mejor estadístico C [0,69 (0,66-0,71)] en la validación frente a sus comparadores, sin que entre estos estuviera el esquema HAS-BLED (40).

En cuanto a la predicción del buen

control del INR, Adam Rose y col han publicado el estudio prospectivo VARIA, con el que han elaborado un esquema de características asociadas con el futuro buen o mal control del INR, cuya cohorte de obtención ha sido las clínicas de anticoagulación de la Veterans Health Administration, que se ha validado internamente, aunque aún no con otra cohorte externa (41).

RIVAROXABÁN [en fibrilación auricular no valvular]

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26.
- Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal *Thromb Res*. 2006;117(5):493-9.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745-52.
- European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) for Xarelto (rivaroxaban), EMA/CHMP/753436/2011, 22/09/2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500112784.pdf [Consultado 20-dic-2011].
- Assessment report for Xarelto®. International Nonproprietary Name: rivaroxaban. 22 September 2011 EMA/42547/2012. Procedure No.: EMEA/H/C/000944/II/0012. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC5001120735.pdf [Consultado 1-mar-2012].
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347.e1.
- RevMan versión 5.0. Centro Cochrane Iberoamericano. URL: <http://cochrane.es/?q=es/node/269>
- Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ*. 1999;319:1492-5.
- US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document. Rivaroxaban for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System (CNS) Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270797.pdf> [Consultado: 21-dic-2011].
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J on behalf of the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- Supplement to: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoA1009638.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. 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(19):2387-94.
- Rose A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2333-4; author reply 2335.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE VW Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
- Olsson SB and Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigator. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9397):1691-8.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Morrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(6):690-8.
- Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, Rosenthal N, Andersson M, Bylock A, Jensen E, Boberg B; EXTEND Study Group. Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res*. 2009;123(3):488-97.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
- Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:873-80.
- Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2333-5; author reply 2335.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
- 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(14):1573-9.
- Ficha técnica de rivaroxabán (Xarelto®). Bayer Pharma AG. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [Consultado 1-mar-2012].
- Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(3):376-81.
- Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. World-wide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):73-7.
- Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, Hurley JS, Pezzella S, Kaatz S. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother*. 2005;39(3):446-51.
- Lyp GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nation-wide cohort study. *BMJ*. 2011 Jan 31;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning VJ, Halperin JL, Lip GY; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
- Baquero Barroso MJ, Álvarez Cienfuegos A, Candela Marroquín E, Rubio Núñez PL, Montaña Barrientos A, Gavilán Moral E, Gómez Santana MC, Sánchez Robles GA. Dabigatran en fibrilación auricular no valvular. Hoja de evaluación de nuevos medicamentos. Oficina de Evaluación de Medicamentos SES. 2011;2-18. Disponible en <http://evalmed.es>
- NICE technology appraisal guidance 249. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Issued: March 2012. Disponible en <http://www.nice.org.uk/ta249>
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1330-7.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomeroy NK, Udaltsova N, Singer DE. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: result of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2182-91

ADENDA

TABLA 4. DETALLE DE LOS EVENTOS DE HEMORRAGIA MAYOR (15)								
Perfil: Hombre, mujer con una mediana de 73 años (IQR 65–78) con fibrilación auricular no valvular, con moderado a alto riesgo de ACV en un año [media de puntuación CHADS(2): 3,47 (DE 0,95)]								
ROCKET, rivaroxabán vs warfarina, sobre la "población de seguridad", mediana seguimiento 590 días (1,62 años)	n° eventos (%) RIVA;	n° eventos (%) WARF;	Cálculo por riesgos acumulados (en 590 días [1,62 años])			Potencia resultante		
	n = 7111 (*)	n = 7125 (*)	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)			
Hemorragia mayor (total)	395 (5,55%)	386 (5,42%)	1,03 (0,89–1,18)	–0,14% (–0,89% a 0,61%)	–729 (163 a –113)	5,47%		
Hemorragias mayores por localización	Gastrointestinal (superior, inferior y rectal)	224 (3,15%)	154 (2,16%)	1,46 (1,19–1,78)	–0,99% (–0,46% a –1,52%)	–101 (–66 a –220)	95,61%	
	Intracraneal	55 (0,77%)	84 (1,18%)	0,66 (0,47–0,92)	0,41% (0,07% a 0,73%)	247 (137 a 1337)	69,11%	
	Intracraneal	Intraparenquimatosas totales	37 (0,52%)	56 (0,79%)	0,66 (0,44–1,00)	0,27% (–0,01% a 0,53%)	376 (188 a –12983)	50,25%
		Intraparenquimatosas no traumática	33 (0,46%)	54 (0,76%)	0,61 (0,4–0,94)	0,29% (0,03% a 0,55%)	340 (182 a 3537)	61,34%
		Intraparenquimatosas traumática	4 (0,06%)	2 (0,03%)	2,00 (0,37–10,94)	–0,03% (–0,11% a 0,06%)	–3549 (1601 a –909)	12,69%
		Intraventricular	2 (0,03%)	4 (0,06%)	0,50 (0,09–2,73)	0,03% (–0,06% a 0,11%)	3570 (910 a –1601)	12,59%
		Hematoma subdural	12 (0,17%)	22 (0,31%)	0,55 (0,27–1,10)	0,14% (–0,03% a 0,3%)	714 (329 a –2943)	40,15%
		Subaracnoidea	4 (0,06%)	1 (0,01%)	4,01 (0,45–35,85)	–0,04% (–0,12% a 0,05%)	–2369 (2135 a –861)	26,88%
		Hematoma epidural	0 (0%)	1 (0,01%)	—	0,01% (–0,05% a 0,07%)	7125 (1444 a –1946)	16,82%
	Hematuria macroscópica	26 (0,37%)	21 (0,29%)	1,24 (0,7–2,2)	–0,07% (–0,26% a 0,13%)	–1411 (788 a –378)	11,07%	
	Hemorragia asociada con cirugía no cardíaca	19 (0,27%)	26 (0,36%)	0,73 (0,41–1,32)	0,10% (–0,1% a 0,29%)	1023 (348 a –1032)	17,83%	
	Intraocular / Retiniana	17 (0,24%)	24 (0,34%)	0,71 (0,38–1,32)	0,1% (–0,09% a 0,28%)	1023 (359 a –1123)	19,16%	
	Intraarticular	16 (0,23%)	21 (0,29%)	0,76 (0,4–1,46)	0,07% (–0,11% a 0,24%)	1434 (411 a –925)	12,65%	
	Epistaxis	13 (0,18%)	14 (0,2%)	0,93 (0,44–1,98)	0,01% (–0,14% a 0,17%)	7312 (603 a –717)	3,82%	
Detalles clínicos de las hemorragias mayores	Con pérdida de Hb ≥ 2 g/dl	305 (4,29%)	254 (3,56%)	1,20 (1,02–1,42)	–0,72% (–0,08% a –1,36%)	–138 (–73 a –1204)	60,39%	
	Que motivó transfusión	183 (2,57%)	149 (2,09%)	1,23 (0,99–1,52)	–0,48% (–0,98% a 0,02%)	–207 (5623 a –102)	47,82%	
	Hemorragia crítica (†)	91 (1,28%)	133 (1,87%)	0,69 (0,53–0,89)	0,59% (0,17% a 1%)	170 (100 a 581)	80,30%	
	Mortalidad a causa de hemorragia	27 (0,38%)	55 (0,77%)	0,49 (0,31–0,78)	0,39% (0,13% a 0,64%)	255 (156 a 756)	87,09%	

(*) Esta es la "n" de la población de inicio aleatorizada.

(†) Hemorragia crítica: los eventos de hemorragia se consideran críticos si ocurren en las localizaciones: intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular o intraperitoneal.

Todos los resultados están tomados de la tabla 2, pág 15, del Supplementary appendix (15), y están expresados la "población de seguridad" durante una mediana de seguimiento de 590 días (1,62 años), salvo que se indique expresamente otra situación.

TABLA 3: RESULTADOS DEL ESTUDIO ROCKET AF (13-15)

Perfil: Hombre, mujer con una mediana de 73 años (IQR 65-78) con fibrilación auricular no valvular, con moderado a alto riesgo de ACV en un año [media de puntuación CHADS(2): 3,47 (DE 0,95)]

Margen de No Inferioridad (MNI) para [ACV o Embolismo sistémico] en HR: 1,46 => lo cumple en el análisis de no inferioridad con la "población por protocolo" porque el límite superior del IC del HR es 0,96; es decir más pequeño que el MNI de 1,46. La p de no inferioridad es <0,001. También lo cumple con la "población por ITT", pues el límite superior del IC del HR es 1,03; es decir más pequeño que el MNI de 1,46. En ambos casos también cumple el MNI si se aplica como MNI el 1,38 en el HR.

ROCKET AF, rivaroxabán vs warfarina, mediana de seguimiento 1,62 años, salvo que se indique otro período de seguimiento (#)	% eventos / año RIVA;	% eventos / año WARF;	Cálculo por time to event (en 1 año)		
	n = 7111	n = 7125	HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)

VARIABLE PRINCIPAL

[ACV o Emb sistémico], "población por protocolo", "durante tratamiento + 2 días": 1,62 años (*)	1,74%	2,20%	0,79 (0,66-0,96)	0,46% (0,09% a 0,74%)	<u>218 (135 a 1149)</u>
[ACV o Emb sistémico], "población de seguridad", "durante tratamiento + 2 días": 1,62 años (**)	1,74%	2,20%	0,79 (0,65-0,95)	0,46% (0,11% a 0,76%)	<u>218 (131 a 919)</u>
[ACV o Emb sistémico], "población por ITT", "durante tratamiento + post-tratamiento": 1,94 años (***)	2,15%	2,44%	0,88 (0,74-1,03)	0,29% (-0,07% a 0,63%)	345 (159 a -1384)

VARIABLES SECUNDARIAS sobre la "población de seguridad" durante una mediana de seguimiento de 590 días (1,62 años), salvo que se indique expresamente otra situación.

[ACV O Emb sistémico o MortCV]	3,13%	3,63%	0,86 (0,74-0,99)	0,5% (0,04% a 0,93%)	<u>200 (107 a 2806)</u>
[ACV O Emb sistémico o MortCV o IAM]	3,94%	4,62%	0,85 (0,74-0,96)	0,68% (0,18% a 1,18%)	<u>147 (85 a 554)</u>
ACV totales	1,67%	1,96%	0,85 (0,7-1,03)	0,29% (-0,06% a 0,58%)	343 (171 a -1718)
ACV isquémico	1,34%	1,42%	0,94 (0,75-1,17)	0,08% (-0,24% a 0,35%)	1182 (283 a -418)
ACV hemorrágico	0,26%	0,44%	0,59 (0,37-0,93)	0,18% (0,03% a 0,28%)	<u>555 (361 a 3253)</u>
ACV desconocido	0,07%	0,10%	0,65 (0,25-1,67)	0,03% (-0,07% a 0,07%)	2858 (1334 a -1494)
ACV mortal	0,42%	0,59%	0,71 (0,49-1,03)	0,17% (-0,02% a 0,3%)	586 (333 a -5667)
ACV discapacitante	0,39%	0,50%	0,77 (0,52-1,14)	0,11% (-0,07% a 0,24%)	871 (417 a -1433)
ACV no discapacitante	0,79%	0,77%	1,03 (0,76-1,38)	-0,02% (-0,29% a 0,18%)	-4346 (543 a -344)
ACV desenlace desconocido	0,06%	0,11%	0,59 (0,23-1,5)	0,05% (-0,05% a 0,08%)	2218 (1181 a -1820)
Embolismo sistémico	0,04%	0,19%	0,23 (0,09-0,61)	0,15% (0,07% a 0,17%)	<u>684 (578 a 1350)</u>
IAM	0,91%	1,12%	0,81 (0,63-1,06)	0,21% (-0,07% a 0,41%)	472 (242 a -1497)
Mortalidad total	1,88%	2,21%	0,85 (0,7-1,02)	0,33% (-0,04% a 0,66%)	305 (152 a -2288)
Mortalidad de causa CV	1,52%	1,71%	0,89 (0,73-1,1)	0,19% (-0,17% a 0,46%)	536 (218 a -590)
Mortalidad de causa NO CV	0,19%	0,30%	0,63 (0,36-1,08)	0,11% (-0,02% a 0,19%)	902 (521 a -4173)
Mortalidad de causa desconocida	0,15%	0,20%	0,75 (0,4-1,41)	0,05% (-0,08% a 0,12%)	2002 (834 a -1221)
Mortalidad total; "población por ITT", "durante tratamiento + post-tratamiento": 1,94 años (***)	4,54%	4,92%	0,92 (0,82-1,03)	0,38% (-0,14% a 0,87%)	260 (115 a -695)

VARIABLES SECUNDARIAS DE SEGURIDAD sobre la "población de seguridad" durante una mediana de seguimiento de 590 días (1,62 años), salvo que se indique expresamente otra situación.

HEMORRAGIA MAYOR					
Cualquier Hemorragia mayor	3,53%	3,40%	1,04 (0,90-1,2)	-0,13% (-0,67% a 0,33%)	-749 (299 a -150)
Con pérdida de Hb >= 2 g/dl	2,80%	2,30%	1,22 (1,03-1,44)	-0,5% (-1% a -0,07%)	<u>-200 (-100 a -1467)</u>
Que motivó transfusión	1,62%	1,30%	1,25 (1,01-1,55)	-0,32% (-0,71% a -0,01%)	<u>-310 (-141 a -7743)</u>
Hemorragia crítica (†)	0,83%	1,20%	0,69 (0,53-0,91)	0,37% (0,11% a 0,56%)	<u>270 (178 a 931)</u>
Mortalidad a causa de hemorragia	0,25%	0,50%	0,5 (0,31-0,79)	0,25% (0,1% a 0,34%)	<u>401 (290 a 954)</u>
Hemorragia intracraneal	0,47%	0,70%	0,67 (0,47-0,93)	0,23% (0,05% a 0,37%)	<u>434 (270 a 2047)</u>
Hemorragia No mayor, de importancia clínica	11,83%	11,40%	1,04 (0,96-1,13)	-0,43% (-1,38% a 0,43%)	-234 (233 a -72)
Hemorragia Mayor+No mayor	14,90%	14,50%	1,03 (0,96-1,11)	-0,4% (-1,46% a 0,54%)	-249 (186 a -68)

	% eventos / año RIVA	% eventos / año WARF	Cálculos por "riesgos acumulados" (interpolado a 1 año)		
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)
Hemorragia gastrointestinal mayor (¥)	138/7111 (1,94%)	95/7125 (1,33%)	1,46 (1,12-1,89)	-0,61% (-1,03% a -0,19%)	<u>-164 (-97 a -535)</u>
Abandonos por efectos adversos (¥¥)	613/7111 (8,62%)	567/7125 (7,96%)	1,08 (0,97-1,21)	-0,66% (-1,56% a 0,25%)	-152 (401 a -64)
Abandonos por efectos adversos hemorrágicos (¥¥)	188/7111 (2,64%)	135/7125 (1,9%)	1,39 (1,12-1,73)	-0,74% (-1,23% a -0,25%)	<u>-135 (81 a -404)</u>

(#) Hubo un "Período de seguimiento durante el tratamiento", que fue desde la primera dosis hasta la última dosis más 2 días de seguimiento, cuya mediana fue de 1,62 años. Y también hubo un "Período de seguimiento durante el tratamiento más el post-tratamiento", que fue desde la aleatorización hasta la última dosis del tratamiento más un período post-tratamiento con AVK off label, cuya mediana fue de 1,94 años.

Se consideraron 3 tipos de población de estudio:

(*) Población por protocolo, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio, no tuvieron ninguna violación mayor del protocolo, que se les consideró estrictamente según el medicamento que hubieron tomado. De los 7111 vs 7125 que fueron aleatorizados, se redujeron a 6958 vs 7004 pacientes. Para el análisis de no inferioridad de la variable principal se utilizó la "Población por protocolo" con el "Período de seguimiento durante el tratamiento".

(**) Población de seguridad, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio, considerando a los pacientes según el grupo al que inicialmente fueron asignados, con independencia de los cambios o incumplimientos. De los 7111 vs 7125 que fueron aleatorizados, se redujeron a 7061 vs 7082 pacientes. Para los análisis de superioridad de las variables de eficacia y de seguridad se utilizó la "Población de seguridad" con el "Período de seguimiento durante el tratamiento".

(***) Población por intención de tratar, considerando a los pacientes según el grupo al que inicialmente fueron asignados, con independencia de los cambios o incumplimientos. De los 7111 vs 7125 que fueron aleatorizados, se excluyó un centro por violación del protocolo, y se redujeron a 7081 y 7090 pacientes. Para testar el anterior análisis de superioridad de la variable principal y la mortalidad se utilizó la "Población por intención de tratar" con un "Período de seguimiento durante el tratamiento más el post-tratamiento".

(†) Hemorragia crítica: los eventos de hemorragia se consideran críticos si ocurren en las localizaciones: intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular o intraperitoneal.

(¥) Extraído del Supplementary appendix, tabla 2, pág 14; (¥¥) Extraídos del informe de evaluación FDA, tabla 5.9, pág 66.