



INHIBIDORES DEL FACTOR Xa VERSUS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K PARA LA PREVENCIÓN DE LA EMBOLIA CEREBRAL O SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Inhibidores del factor Xa versus antagonistas de la vitamina K para la prevención de la embolia cerebral o sistémica en pacientes con fibrilación auricular (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 8. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) tiene como finalidad la prevención de las complicaciones tromboembólicas y ha sido el tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular durante muchas décadas. Una clase nueva de anticoagulantes, los inhibidores del factor Xa, parecen tener varias ventajas farmacológicas y prácticas por sobre los AVK.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con inhibidores del factor Xa versus AVK para la prevención de los eventos embólicos cerebrales o sistémicos en pacientes con FA.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Accidentes Cerebrales Vasculares (Cochrane Stroke

Group) y el Grupo Cochrane de Corazón (Cochrane Heart Group) (junio de 2012), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (The Cochrane Library 2012, número 10), MEDLINE (1950 hasta abril de 2013) y EMBASE (desde 1980 hasta abril de 2013). En un esfuerzo por identificar ensayos adicionales publicados, no publicados y en curso, se realizaron búsquedas en registros de ensayos y Google Scholar (julio 2012). También se examinaron las listas de referencias y se estableció contacto con las compañías farmacéuticas, los autores y los patrocinadores de ensayos publicados relevantes.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que compararon de forma directa los efectos del tratamiento a largo plazo (más de cuatro semanas) con inhibidores del factor Xa y AVK para la prevención de la embolia cerebral y sistémica en pacientes con FA. Se incluyó a pacientes con y sin accidente cerebrovascular o AIT anterior.

Obtención y Análisis de los datos

El resultado primario de eficacia fue la variable de evaluación compuesta de todos los accidentes cerebrovasculares y otros eventos embólicos sistémicos. Dos autores evaluaron la calidad de los ensayos, el riesgo de sesgo y extrajeron los datos de forma independiente. Se calculó una estimación ponderada del efecto típico del tratamiento entre los ensayos mediante el uso de los odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% por medio de un modelo de efectos fijos. Sin embargo, cuando hubo heterogeneidad moderada o alta en los efectos del tratamiento, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para comparar los efectos generales del tratamiento y se realizó un análisis de sensibilidad preestablecido con la exclusión de cualquier estudio completamente no enmascarado.

Resultados principales

Se incluyeron los datos de 42 084 participantes aleatorizados en 10 ensayos. Todos los participantes presentaban un diagnóstico confirmado de FA (o aleteo auricular) y fueron considerados aptos por parte del médico que realizó la asignación al azar para recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo con un AVK (warfarina) con una Razón Internacional Normalizada (RIN) proyectada de 2,0 a 3,0 en la mayoría de los pacientes. Los ensayos incluidos compararon directamente una dosis ajustada de warfarina con apixabán, betrixabán, darexabán, edoxabán, idraparinix o rivaroxabán. Cuatro ensayos fueron doble ciego, en cinco se realizó una ocultación parcial (es decir diferentes dosis de inhibidor del factor Xa administrado con la técnica doble ciego y warfarina administrada de forma no enmascarada) y uno fue no enmascarado. La duración mediana del seguimiento varió entre 12 semanas y 1,9 años.

La variable de evaluación primaria compuesta de eficacia de todos los accidentes cerebrovasculares (tanto isquémicos y hemorrágicos) y los eventos embólicos sistémicos nerviosos no centrales se informó en nueve de los estudios incluidos (40 777 participantes). El tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el número de accidentes cerebrovasculares y de eventos embólicos sistémicos comparado con una dosis ajustada de warfarina (OR 0,81; IC del 95%: 0,72 a 0,91). También se analizaron ambos componentes de esta variable de evaluación compuesta por separado: el tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente tanto el número de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (OR 0,78; IC del 95%: 0,69 a 0,89) como el número de eventos embólicos sistémicos (OR 0,53; IC del 95%: 0,32 a 0,87).

Todos los estudios incluidos (42 078 participantes) informaron el número de hemorragias graves. El tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el número de hemorragias graves en comparación con warfarina (OR 0,89; IC

del 95%: 0,81 a 0,98). Sin embargo, hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa y alta ($I^2 = 81\%$) y un análisis con un modelo de efectos aleatorios no mostró una disminución estadísticamente significativa en el número de hemorragias graves (OR 0,92; IC del 95%: 0,63 a 1,34). El análisis de sensibilidad preestablecido con la exclusión de los estudios no enmascarados demostró que el tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el número de hemorragias graves en comparación con warfarina (OR 0,84; IC del 95%: 0,76 a 0,92) aunque aún se observó una heterogeneidad moderada ($I^2 = 65\%$). Un análisis de sensibilidad similar con un modelo de efectos aleatorios no demostró una disminución estadísticamente significativa en el número de hemorragias graves en los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa (OR 0,78; IC del 95%: 0,57 a 1,05). Por lo tanto, parte de la heterogeneidad observada puede explicarse mediante el aumento del riesgo de hemorragias graves en el brazo de tratamiento del factor Xa en el único estudio no enmascarado incluido, que estudió el idraparinix. Otro tipo de heterogeneidad podría explicarse mediante las diferencias en los riesgos de hemorragia iniciales en los dos ensayos más amplios del apixabán y el rivaroxabán que se incluyeron en esta revisión.

Los datos sobre las hemorragias intracraneales (HIC) se informaron en ocho estudios (39 638 participantes). El tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el riesgo de HIC comparado con warfarina (OR 0,56; IC del 95%: 0,45 a 0,70). Nuevamente, se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 60\%$). El análisis de sensibilidad preestablecido con la exclusión del estudio no enmascarado demostró que el tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el número de HIC comparado con warfarina (OR 0,51; IC del 95%: 0,41 a 0,64), sin ningún signo de heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$).

El número de pacientes que murieron por cualquier causa se informó en seis estudios (38 924 participantes). El tratamiento con un inhibidor del factor Xa redujo significativamente el número de muertes por todas las causas en comparación con warfarina (OR 0,88; IC del 95%: 0,81 a 0,97).

Conclusiones de los autores

Los inhibidores del factor Xa redujeron significativamente el número de accidentes cerebrovasculares y de eventos embólicos sistémicos en comparación con warfarina en los pacientes con FA. Los inhibidores del factor Xa también parecen reducir el número de hemorragias e HIC graves en comparación con warfarina, aunque las pruebas de una reducción de las hemorragias graves son menos consistentes. Actualmente no existen pruebas definitivas para determinar qué inhibidor del factor Xa es más efectivo y más seguro para el tratamiento anticoagu-

lante a largo plazo en pacientes con FA debido a que aún no se realizaron estudios directos de los diferentes inhibidores del factor Xa.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Comparación de dos tipos de fármacos anticoagulantes para la prevención de coágulos sanguíneos en pacientes con fibrilación auricular

Los pacientes con fibrilación auricular, un trastorno que causa un latido irregular del corazón, presentan un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos. Dichos coágulos pueden bloquear los vasos sanguíneos y causar daño orgánico grave (infarto), por ejemplo en el cerebro o los pulmones. Diversas guías recomiendan que los pacientes con fibrilación auricular deben ser tratados con fármacos anticoagulantes que pueden prevenir la formación de coágulos sanguíneos. Los efectos secundarios graves de dicho tratamiento incluyen hemorragias (por ejemplo en el cerebro) que pueden causar discapacidad grave o incluso la muerte.

Hasta hace muy poco, el fármaco anticoagulante utilizado con mayor frecuencia en pacientes con fibrilación auricular ha sido la warfarina, un antagonista de la vitamina K. Actualmente hay resultados disponibles de varios estudios de una clase nueva de anticoagulantes, los inhibidores del factor Xa. En esta revisión se analizaron los datos de diez estudios que incluían a un total de 42 084 participantes con fibrilación auricular que recibieron tratamiento con warfarina o con un inhibidor del factor Xa. Se encontró que los inhibidores del factor Xa, en comparación con warfarina, redujeron la formación de coágulos sanguíneos en los pacientes con fibrilación auricular. Los inhibidores del factor Xa también parecen reducir el número de hemorragias graves (incluidas las que ocurren en el cerebro) y el número de pacientes que mueren por cualquier causa en comparación con warfarina.