

Serie

Anticoagulantes en Fibrilación Auricular

**Diferencias entre Anticoagulantes Orales Directos
en Pacientes de Edad Avanzada con Fibrilación Auricular
no Valvular y Multimorbilidad**

Advances in Therapy
40(3):887-902, Mar 2023

Comentario crítico
Dr. Arturo Cagide



Diferencias entre Anticoagulantes Orales Directos en Pacientes de Edad Avanzada con Fibrilación Auricular no Valvular y Multimorbilidad

Los sujetos de edad avanzada con fibrilación auricular no valvular suelen presentar múltiples comorbilidades; asimismo, se han observado diferencias significativas en el costo de la atención médica y el riesgo de accidente cerebrovascular/embolia sistémica y hemorragia grave entre los diferentes anticoagulantes orales directos que se prescriben a estos pacientes.

Introducción

La fibrilación auricular es una arritmia que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) como el apixabán, el dabigatrán, el edoxabán y el rivaroxabán, son una alternativa eficaz, segura y no inferior a la warfarina para tratar la fibrilación auricular no valvular (FANV). Esta suele coexistir con otras afecciones crónicas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, en particular en sujetos de edad avanzada. La multimorbilidad en estos pacientes con FANV se vincula con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), peores resultados después del ACV y menor supervivencia, en comparación con los individuos sin multimorbilidad.

El objetivo de este trabajo fue comparar el riesgo de ACV/embolia sistémica (ES) y hemorragia grave (HG) y los costos de atención médica asociados con diferentes ACOD, en pacientes de edad avanzada con FANV y multimorbilidad (seis o más comorbilidades).

Métodos

El presente estudio observacional y retrospectivo utilizó la base de datos de Medicare para extraer los datos de sujetos de al menos 65 años con FANV y multimorbilidad alta, que iniciaron tratamiento con ACOD (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán) durante el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2017. Los pacientes que habían sido tratados con edoxabán fueron excluidos de la población final del análisis debido al tamaño insuficiente de la muestra. La multimorbilidad alta se clasificó como la presencia de seis o más comorbilidades. Los criterios principales de valoración fueron el tiempo hasta el primer ACV/ES y HG durante el período de seguimiento, que se identificaron sobre

la base de los informes hospitalarios. El ACV/ES se estratificó en ACV isquémico, ACV hemorrágico y ES. La HG se clasificó en hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal y otras HG. Los criterios de valoración secundarios fueron los costos médicos por paciente por mes (PPPM) relacionados con el ACV/ES y la HG, y los costos de asistencia sanitaria por todas las causas PPPM durante el seguimiento. Los costos médicos relacionados con el ACV/ES y la HG incluyeron los costos de la primera hospitalización por ACV/ES y HG más todas las reclamaciones posteriores con un diagnóstico de ACV/ES y HG, respectivamente. El período de seguimiento comenzó el día después de la primera dispensación del ACOD y continuó hasta 30 días después de la fecha de interrupción del tratamiento, cambio de este, fin de la inscripción médica y farmacéutica continua, muerte o final del período de estudio. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de ACV/ES y HG entre tres cohortes de ACOD (apixabán frente a dabigatrán, apixabán frente a rivaroxabán y dabigatrán frente a rivaroxabán), emparejadas por puntaje de propensión 1:1 según datos demográficos, comorbilidades y utilización de la atención médica basal. Los costos de atención médica por todas las causas y vinculados con ACV/ES y HG se estimaron utilizando modelos lineales generalizados; los costos relacionados con el ACV/ES y HG se valoraron con modelos de partes. Los costos se calcularon en dólares estadounidenses.

Resultados

Se incluyeron un total de 163 073 de sujetos de edad avanzada con FANV, con alta multimorbilidad, que iniciaron tratamiento con ACOD; 87 436 (53.6%) comenzaron apixabán, 12 587 (7.7%) dabigatrán y

Tabla 1. Comparación de costos de atención médica ajustados.

Costos PPPM	Apixabán	Dabigatrán	Valor de p	Apixabán	Rivaroxabán	Valor de p	Dabigatrán	Rivaroxabán	Valor de p
Seguimiento de los costos de atención médica por todas las causas ^a									
Costos médicos de hospitalización por todas las causas	USD 2344	USD 2344	0.265	USD 2371	USD 2652	< 0.001	USD 2448	USD 2564	0.330
Costos de DE/ambulatorios por todas las causas	USD 1166	USD 1166	0.004	USD 1217	USD 1154	< 0.001	USD 1094	USD 1165	0.004
Costos médicos por todas las causas ^b	USD 3509	USD 3509	0.711	USD 3589	USD 3806	< 0.001	USD 3541	USD 3729	0.107
Costos de atención médica por todas las causas ^c	USD 4248	USD 4248	0.861	USD 4313	USD 4488	< 0.001	USD 4244	USD 4419	0.079
Costos médicos relacionados con la hemorragia grave durante el seguimiento	USD 192	USD 192	0.141	USD 209	USD 306	< 0.001	USD 240	USD 294	0.045
Costos médicos relacionados con el ACV/ES durante el seguimiento	USD 55	USD 55	0.562	USD 70	USD 69	0.940	USD 64	USD 74	0.469

^a Se utilizaron modelos lineales generalizados para el análisis de los costos sanitarios por todas las causas.

^b Incluyen costos médicos de DE/ambulatorios y de hospitalización por todas las causas.

^c Incluyen los costos médicos y de farmacia por todas las causas.

ACV, accidente cerebrovascular; DE, departamento de emergencias; ES, embolia sistémica; PPPM, por paciente por mes.

63 050 (38.7%), rivaroxabán. Las tasas de incidencia no ajustadas de ACV/ES por 100 años-persona fueron 1.7, 2.0 y 1.8 para los grupos de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán, respectivamente.

Las tasas no ajustadas de HG por 100 años-persona fueron 6.2, 7.0 y 9.2 para los grupos de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán, respectivamente. Las tres cohortes de ACOD emparejadas por puntaje de propensión estuvieron conformadas por 12 511 pacientes tratados con apixabán-dabigatrán, 60 287 con apixabán-rivaroxabán y 12 567 con dabigatrán-rivaroxabán. El promedio del número de comorbilidades varió de 7.6 a 7.7 en todas las cohortes.

La enfermedad coronaria, la hipertensión y la diabetes mellitus fueron las afecciones comórbidas más prevalentes.

En comparación con rivaroxabán, el apixabán se asoció con menor riesgo de ACV/ES (HR: 0.90; IC 95%: 0.81 a 1.00), mientras que el dabigatrán se vinculó con un riesgo similar de ACV/ES (HR: 1.04; IC 95%: 0.84 a 1.28). En comparación con el dabigatrán, el apixabán se vinculó con menor riesgo de ACV/ES (HR: 0.71; IC 95%: 0.57 a 0.89). En comparación con el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán se relacionaron con menores riesgos de HG (HR: 0.62, IC 95%: 0.59 a 0.65; y HR: 0.78, IC 95%: 0.71 a 0.87, respectivamente). El apixabán se asoció con menor riesgo de HG (HR: 0.81; IC 95%: 0.72 a 0.90), en comparación con el dabigatrán.

El análisis de costos médicos demostró que, en comparación con el rivaroxabán, el apixabán generó menos costos de hospitalización por todas

las causas PPPM (USD 2371 frente a USD 2652, $p < 0.001$) y costos médicos por todas las causas PPPM (USD 3589 frente a USD 3806, $p < 0.001$), mientras que el dabigatrán se asoció con costos similares (costo de paciente hospitalizado: USD 2448 frente a USD 2564, $p = 0.330$; costo médico total: USD 3541 frente a USD 3729, $p = 0.107$). Los costos de hospitalización por todas las causas PPPM y los costos médicos por todas las causas PPPM fueron similares entre apixabán y dabigatrán (costo de paciente hospitalizado: USD 2344 frente a USD 2450, $p = 0.265$; costo médico total: USD 3509 frente a USD 3542, $p = 0.711$). En comparación con el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán generaron menos costos médicos PPPM relacionados con la HG (apixabán: USD 209 frente a USD 309, $p < 0.001$; dabigatrán: USD 240 frente a USD 294, $p = 0.045$). Los costos médicos PPPM vinculados con la HG fueron similares para los pacientes tratados con apixabán y dabigatrán (USD 192 frente a USD 241, $p = 0.141$). Los costos médicos PPPM relacionados con el ACV/ES fueron similares entre apixabán (USD 70 frente a USD 69, $p = 0.940$) y dabigatrán (USD 64 frente a USD 74, $p = 0.469$), en comparación con rivaroxabán, y apixabán en comparación con dabigatrán (USD 55 frente a USD 64, $p = 0.562$) (Tabla 1).

Discusión

En la presente gran cohorte de pacientes mayores de 65 años con FANV y al menos seis afecciones comórbidas, se observaron diferencias entre los ACOD en lo referido al perfil de riesgo de ACV/ES y HG y los costos de atención médica.

Otros investigadores que analizaron la eficacia de los ACOD en pacientes con fibrilación auricular con puntajes elevados de comorbilidades en lugar del

número real de comorbilidades, también encontraron que el rivaroxabán se asoció con mayor riesgo de HG que el dabigatrán. Las comorbilidades imponen una carga sanitaria y económica significativa. Es importante destacar que el uso de apixabán se vinculó con menores costos de asistencia sanitaria, en comparación con el rivaroxabán, pero costos similares a los del dabigatrán.

Un estudio que comparó las diferencias de costos entre apixabán y otros ACOD, encontró que el tratamiento con apixabán produjo menores costos de atención médica que el dabigatrán y el rivaroxabán. Otro trabajo demostró que el apixabán se vinculó con menor costo de atención médica en pacientes con FANV, en comparación con warfarina, dabigatrán y rivaroxabán. Una revisión sistemática informó que, en individuos con fibrilación auricular y cirrosis hepática concomitante, los ACOD son más eficaces y seguros que los antagonistas de la vitamina K. Los resultados de este estudio respaldan otras investigaciones que indican que los ACOD presentan diferentes perfiles de riesgo.

Una de las principales limitaciones del presente trabajo es la imposibilidad de establecer asociaciones causales al tener un diseño observacional retrospectivo. Además, la definición de multimorbilidad utilizada dificulta la comparación con otros estudios.

Conclusiones

El apixabán, el dabigatrán y el rivaroxabán se asocian con diferentes perfiles de riesgo de ACV/ES y HG y costos de atención médica, en pacientes de edad avanzada con FANV y al menos seis afecciones comórbidas. Estos resultados pueden tener repercusiones a la hora de elegir el tratamiento y valorar el riesgo-beneficio de los ACOD en este grupo específico de individuos.

Título original: Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity

Autores: Dhamane A, Ferri M, Di Fusco M y colaboradores

Fuente: Advances in Therapy 40(3):887-902, Mar 2023

Anticoagulantes orales directos y comorbilidades

**Dr. Arturo Cagide**

Médico cardiólogo; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Al elevarse la expectativa de vida, la prevalencia de la fibrilación auricular (FA), al igual que la de variadas comorbilidades, se incrementa en forma exponencial. Asimismo, las complicaciones de la FA como el accidente cerebrovascular (ACV) y la mortalidad cardiovascular se ven potenciadas por esas mismas comorbilidades. De este modo, desde una perspectiva epidemiológica, esta asociación constituirá una verdadera pandemia en los próximos años.

El tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) reducen significativamente las complicaciones embólicas de la FA, ofreciendo, en relación con los anti-vitamina K, una mejor relación costo/beneficio.

Varios estudios observacionales han comparado el beneficio y el perfil de seguridad del rivaroxabán, el dabigatrán y el apixabán, y concluyeron en la superioridad de este último en relación con los restantes ACOD.

Un interrogante surge de lo anterior: ¿cuál es el beneficio y el perfil de seguridad de los ACOD en el subgrupo poblacional de FA con variadas comorbilidades? Este interrogante fue el objetivo central del estudio de Dhamane y colaboradores.¹ Una segunda cuestión vinculada con lo anterior es el impacto económico resultante de implementar estas intervenciones.

El trabajo comentado se trata de un estudio observacional de la base de datos de Medicare, en el cual se seleccionaron pacientes de más de 65 años con 6 o más comorbilidades. Las comparaciones apixabán vs. dabigatrán y rivaroxabán vs. dabigatrán incluyeron más de 12 000 pacientes, y

más de 60 000 para apixabán vs. rivaroxabán. En el análisis se tuvieron en cuenta múltiples covariables con potencialidad para afectar los objetivos del estudio, es decir beneficio/seguridad y costos de salud. El ajuste de estas (*propensity score matching*), expresado por la desviación estandarizada dada de una de ellas fue excelente, lo que generó poblaciones perfectamente cotejables.

En comparación con el rivaroxabán y el dabigatrán, el apixabán demostró mayor reducción del embolismo sistémico (ES) y del ACV, con menor tasa de hemorragias graves. El beneficio clínico se asoció con menores costos en salud.

En relación con el rivaroxabán, el dabigatrán causó menos ACV, pero tuvo una tasa de hemorragias graves similar.

El resultado confirma lo encontrado en estudios previos en cuanto al beneficio clínico y el perfil de seguridad, condición asociada con menores costos de atención, del apixabán en comparación con el rivaroxabán y el dabigatrán.

Un aspecto para resaltar es que este hallazgo se demostró en una población de alto riesgo trombotico y hemorrágico, acorde con la edad de 78 años, con puntaje CHA₂DS₂VASc de 5.7 y puntaje HAS-BLED de 4. El antecedente de hemorragia del 29% define un contexto particular en la evaluación de la seguridad de este fármaco: el sangrado grave con apixabán se redujo 19% en relación con el dabigatrán, y 38% con respecto al rivaroxabán.

En cuanto al análisis de los costos de atención médica, es difícil trasladar las conclusiones a nuestro medio. Sin embargo, tratándose de las complicaciones de la FA, su reducción en forma clínicamente significativa confirma que su impacto debe ser necesariamente incuestionable.

Como se destacó al principio, las repercusiones de este estudio se proyectan al futuro, ya que el número de pacientes con FA y comorbilidades se elevará de manera considerable en los próximos años.

Bibliografía

1. Dhamane A, Ferri M, Keshishian A, Russ C, Atreja N, Gutiérrez C, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants among patients with non-valvular atrial fibrillation and multimorbidity. *Adv Ther* 40:887-902, 2023.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2023. Colección Artículos Comentados (AC), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.