

Lo mejor del ACC/WCC 2020 VIRTUAL

Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization (VOYAGER PAD trial)

Aproximadamente 200 millones de personas a nivel mundial presentan enfermedad arterial periférica (EAP) de miembros inferiores (MMII)⁽¹⁾. Los pacientes con EAP sintomática o asintomática, tienen un aumento de su morbilidad y mortalidad. Después de 5 años del diagnóstico, 20% de los pacientes con claudicación intermitente tienen un infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV), con una mortalidad del 10%-15%⁽²⁾. En ensayos clínicos de pacientes con EAP sintomática se ha encontrado una prevalencia de enfermedad coronaria sintomática del 30% y de historia de IAM de 10%-20%, a pesar de presentar varios factores de riesgo cardiovasculares⁽²⁾.

Aquellos pacientes en quienes se realiza revascularización periférica presentan alto riesgo de complicaciones vasculares, particularmente isquemia aguda de la extremidad, la cual se ha asociado con hospitalización prolongada y alta incidencia de pérdida de la extremidad, invalidez y muerte. Actualmente ninguna terapia antitrombótica ha demostrado disminuir el riesgo en este escenario. El estudio COMPASS⁽⁴⁾ encontró que rivaroxabán a una dosis de 2,5 mg dos veces al día más ácido acetil salicílico, redujo el riesgo de isquemia, incluyendo el riesgo de eventos adversos mayores que afectaban las extremidades en una población con EAP crónica. En base a estas observaciones el Dr. Marc Bonaca y colaboradores diseñaron la hipótesis de que rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más ácido acetil salicílico 100 mg al día, podría reducir el riesgo compuesto de isquemia aguda de la extremidad, amputaciones mayores por causas vasculares, IAM, ACV isquémico, o muerte por causa cardiovascular en pacientes con EAP sintomática quienes han sido sometidos a revascularización de los MMII, en comparación con el tratamiento aislado con ácido acetil salicílico.

VOYAGER PAD⁽¹⁾ es un estudio randomizado, paralelo y estratificado. Sus criterios de inclusión fueron edad ≥ 50 años, EAP de MMII (documentada por síntomas de isquemia, imagen e índice anormal tobillo-brazo), siendo elegibles luego de un procedimiento exitoso de revascularización dentro de los 10 días previos. Sus criterios de exclusión fueron revascularización por enfermedad asintomática, re-

vascularización reciente (<10 días), isquemia aguda de la extremidad reciente (<2 semanas), o síndrome coronario agudo reciente (<30 días), pérdida importante de tejido actual, necesidad de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes que no sean ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, necesidad de terapia antiplaquetaria doble a largo plazo (clopidogrel podía ser administrado hasta 6 meses luego de la revascularización a criterio del investigador), y alto riesgo de sangrado. Bayer participó en el diseño del estudio, su supervisión, selección, y en la redacción del manuscrito. El Centro de Prevención de Colorado y el comité ejecutivo, que incluía empleados de los patrocinadores, fueron responsables del diseño y supervisión del estudio, interpretación de datos y redacción del manuscrito.

El estudio randomizó 6.564 pacientes desde agosto 2015 hasta enero 2018 en 542 centros de 34 países, el seguimiento tuvo una mediana de 28 meses. De estos pacientes, 1.080 (33,2%) en el grupo de rivaroxabán y 1.011 (31,1%) en el grupo placebo discontinuaron el tratamiento prematuramente. Se incluyeron en el análisis del objetivo primario por intención de tratar 3286 pacientes en el grupo rivaroxabán y 3.278 pacientes en el grupo placebo, y en el análisis del objetivo de seguridad a 3.256 pacientes en el grupo rivaroxabán y 3.248 pacientes en el grupo placebo. En ambos grupos la mediana de la edad fue 67 años, 26% sexo femenino, 40% diabéticos, 35% fumadores actuales, 32% enfermedad coronaria, 11% IAM previo, 51% recibió clopidogrel y 80% recibió estatinas. En el grupo de rivaroxabán la indicación de revascularización fue claudicación en 77% e isquemia crítica en 23% de los casos. El tipo de revascularización fue quirúrgica en 35% y endovascular o híbrida en 66% de los casos.

El objetivo primario (compuesto de isquemia aguda de la extremidad, amputación mayor por causa vascular, IAM, ACV isquémico, o muerte por causa cardiovascular) ocurrió en 508 pacientes en el grupo rivaroxabán y en 584 pacientes en el grupo placebo, con una incidencia estimada a los 3 años de 17,3% y 19,9%, respectivamente (HR: 0,85, IC: 0,76-0,96; $p=0,0085$), las curvas de Kaplan-Meier se separaron a los 3 meses de iniciado el tratamiento con un NNT de 39 para el grupo de rivaroxabán a

los 3 años. Al analizar los componentes del objetivo primario sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la isquemia aguda de la extremidad, 5,24% en el grupo de rivaroxabán y 7,74% en el grupo placebo (HR: 0,67, IC: 0,55-0,82).

Durante el seguimiento el objetivo primario de seguridad, sangrado mayor TIMI, ocurrió en 62 pacientes (2,65%) en el grupo rivaroxabán y en 44 pacientes (1,87%) en el grupo placebo (HR: 1,43; IC: 0,97-2,10; p=0,07). Ocurrió sangrado fatal en 6 pacientes de cada grupo. El objetivo compuesto de hemorragia intracraneal o sangrado fatal ocurrió en 17 pacientes en el grupo rivaroxabán y en 19 pacientes en el grupo placebo (HR: 0,91; IC: 0,47-1,76). El objetivo secundario de seguridad de sangrado mayor ISTH ocurrió en 140 pacientes (5,94%) en el grupo rivaroxabán y en 100 pacientes (4,06%) en el grupo placebo (HR: 1,42; IC: 1,10-1,84; p=0,007). El sangrado BARC de grado 3b o mayor ocurrió en 93 pacientes del grupo rivaroxabán y en 73 pacientes del grupo placebo (HR: 1,29; IC: 0,95-1,76; p=0,10).

Los investigadores estimaron que por cada 10.000 pacientes tratados durante 1 año con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día y ácido acetilsalicílico 100 mg día, podrían prevenirse 181 eventos del objetivo primario a costo de 29 eventos del objetivo primario de seguridad.

La principal limitación del estudio fue el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente (aproximadamente 14% por año en el grupo de rivaroxabán), mayor que lo anticipado por los investigadores.

Finalmente se puede interpretar que la combinación de rivaroxabán a dosis baja y ácido acetilsalicílico se asoció con una reducción del riesgo absoluto de 2,6% en muerte por causa cardiovascular, isquemia aguda de la extremidad, amputación mayor, IAM o ACV isquémico en comparación con el uso aislado de ácido acetilsalicílico, luego de 3 años. A pesar de que la combinación se asoció a mayor sangrado, la tasa de sangrado intracraneal fue similar en ambos grupos, hecho destacado por el Dr. Marc Bonaca durante su presentación⁽¹⁾.

El Dr. Allan Brett comentó que la inspección de las curvas de eventos en el artículo sugiere que la mayor parte del beneficio acumulado ocurre durante el primer año de seguimiento, por lo tanto, la duración óptima del tratamiento sigue sin estar clara. Después de un año o dos, los riesgos de sangrado podrían comenzar a superar los beneficios⁽⁵⁾.

Dr. Carlos Guamán Valdivieso
Editor adjunto
Revista Uruguaya de Cardiología

Fecha de publicación: 29 de marzo de 2020.

Bibliografía

1. **Bonaca M, Bauersachs R, Anand S, Debus ES, Nehler M, Patel M, et al.** Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020 Mar 28; [e-pub]. doi: 10.1056/NEJMoa2000052
2. **Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al.** Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94:3026-3049. doi: 10.1161/01.cir.94.11.3026
3. **Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al.** Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
4. **Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al.** Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
5. **Brett A [Internet]**. Marzo 28, 2020. Anticoagulation After Lower-Limb Revascularization?. [Consultado 28, marzo, 2020]. Disponible en: <https://www.jwatch.org/na51205/2020/03/28/anticoagulation-after-lower-limb-revascularization>