



La paradoja de los anticoagulantes de acción directa en la enfermedad arterial periférica en España

The paradox of direct oral anticoagulants in peripheral arterial disease in Spain

El sistema nacional de salud financia todos aquellos fármacos que salen al mercado y que además de pasar los controles preceptivos por parte de las autoridades sanitarias han demostrado su eficacia en el tratamiento de las enfermedades a las que van destinados. Se financia el total de su importe para los pensionistas y de forma parcial, pero importante, alrededor del 60 % para la población en activo.

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) deberían ser un grupo de fármacos a los que se aplicara esto, ya que cumplen los requisitos mencionados. Los ACOD llevan más de 10 años en el mercado, se administran por vía oral y representan la "evolución" de los antagonistas de la vitamina K (AVK). Antes de su comercialización demostraron su perfil de eficacia y de seguridad para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y posteriormente como prevención de los eventos embólicos en los pacientes con fibrilación auricular.

Curiosamente, los ACOD están financiados en caso de fibrilación auricular, pero no cuando el diagnóstico es el de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Quizá esta primera paradoja ya se merecería un editorial. ¿Por qué si los pacientes tienen una arritmia por fibrilación auricular el sistema les financia el tratamiento crónico con ACOD y si tienen trombosis venosas profundas de repetición con embolia pulmonar no? Porque la evidencia científica al respecto es prácticamente la misma.

Recientemente (en estudios realizados entre 2017 y 2018 con resultados publicados en 2020 y 2021) los ACOD han demostrado que, además, son beneficiosos para los pacientes con enfermedad arterial periférica moderada y severa. Los ensayos que lo han demostrado surgieron al ver que los pacientes con arteriopatía periférica severa, sobre todo si habían sido sometidos a cirugía de revascularización de extremidades inferiores de cualquier tipo, tenían una alta tasa de eventos a pesar del uso de la doble antiagregación. Ya se había probado la adición de anticoagulantes orales para disminuir los eventos, las reintervenciones y mejorar la permeabilidad, pero no se había conseguido.

Surgió la idea de añadir, además del antiagregante, un ACOD a dosis baja para evitar los efectos secundarios del sangrado y aumentar la permeabilidad de los procedimientos.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Los ensayos VOYAGER y COMPASS son ensayos clínicos diseñados a tal efecto; pacientes con arteriopatía periférica severa que han sido intervenidos a los que de forma aleatoria se les añade una dosis baja de ACOD.

VOYAGER PAD (*Vascular outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral arterial disease*) (1-5) se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio y doble ciego para evaluar la eficacia del rivaroxabán de 2,5 mg dos veces al día comparado con placebo en pacientes que toman aspirina de 100 mg al día. Se incluyen pacientes con arteriopatía periférica severa (desde claudicación a isquemia crítica) que han sido sometidos a revascularización infrainguinal abierta o endovascular. El objetivo primario está compuesto de eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus isquémico y muerte cardiovascular) o eventos significativos en extremidades (isquemia aguda o amputación de causa vascular). Se asignaron aleatoriamente 6500 pacientes y el seguimiento mediano es de 18 meses. Los resultados son concluyentes: el grupo que recibe rivaroxabán respecto al que recibe placebo tiene una reducción del 24 % en el objetivo primario y del 24 % en los eventos totales.

Por lo que respecta al COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) (6-11) tiene un diseño similar. Aleatorizado, multicéntrico (602 hospitales en 33 países), a doble ciego y con algo más de 7000 pacientes. Concluye que, comparado con la aspirina sola, la combinación de rivaroxabán de 2,5 mg cada 12 horas y 100 mg de aspirina reduce la incidencia de eventos cardiovasculares graves un 28 % y los eventos mayores en las extremidades, un 46 %. Incluso en un subanálisis de los pacientes de más alto riesgo, como son los que tienen una amputación previa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o diabetes, el uso de aspirina asociada a rivaroxabán reduce a 30 meses en un 4 % el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares mayores o eventos mayores en extremidades, incluyendo la amputación. Es decir, que es beneficioso incluso en los pacientes con peor pronóstico.

Podemos comentar una publicación del VQI, colegio americano de cirujanos, que confirma estos datos (12). Se trata de un registro de pacientes operados de *bypass* infrainguinal entre 2007 y 2020 (un total de 57 887), con un seguimiento de dos años. Comprueban que aquellos que toman ACOD (897) respecto a los que toman warfarina (1889) tienen menor mortalidad (HR: 0,62), mejor permeabilidad (HR: 0,74) y menor riesgo de amputación (HR: 0,7). Hay que tener en cuenta que trata de un registro retrospectivo, que la dosis de ACOD no está especificada y otras deficiencias metodológicas propias de este tipo de estudios, pero creo que el volumen de pacientes, que se trate de práctica real y que los resultados sean paralelos a los de los ensayos clínicos le dan cierta validez.

A la vista de los trabajos publicados, probablemente no va a haber más evidencia de calidad sobre el tema. Parece claro que el uso de ACOD asociado a aspirina en nuestros pacientes es beneficioso.

La realidad en la práctica clínica es que, en nuestra sociedad y con nuestro sistema, difícilmente vamos a poder instaurar este tratamiento, a no ser que sea financiado por el sistema de salud.

Desconozco exactamente cuáles son los mecanismos o los pasos a dar para que estos fármacos tengan cobertura si el paciente tiene el diagnóstico de arteriopatía periférica, de la misma forma que pasa si tiene es fibrilación auricular.

Considero que las sociedades científicas, en este caso la SEACV, deberían “crear” el ambiente o el *lobby* necesario para alertar a las autoridades sanitarias de la necesidad de incluir los ACOD en estas nuevas indicaciones.

Curiosamente, los trabajos analizados para ilustrar este editorial no tienen al final la coletilla “hacen falta más estudios para poder recomendar...”, probablemente porque no va a haber más evidencia sobre el tema. Solamente el registro del VQI añade esa coletilla, pero dice que “para determinar cuál es la dosis óptima del ACOD”.

Carlos Esteban Gracia

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J* 2018;199:83-91. DOI: 10.1016/J.AHJ.2018.01.011
2. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382(21):1994-2004. DOI: 10.1056/NEJMOA2000052
3. Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(4):317-26. DOI: 10.1016/J.JACC.2021.05.003
4. Berkowitz SD, Bauersachs RM, Szarek M, et al. Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the VOYAGER PAD trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. *J Thromb Haemost* 2022;20(5):1193-205. DOI: 10.1111/JTH.15673
5. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation* 2020;142(23):2219-30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465
6. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027-35. DOI: 10.1016/J.CJCA.2017.06.001
7. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(20):2306-15. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.03.008
8. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018;391(10117):219-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
9. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared with Aspirin in Patients with Chronic Vascular Disease. *Circulation* 2020;142(1):40-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048
10. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6(1):21-9. DOI: 10.1001/JAMACARDIO.2020.4390
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319-30. DOI: 10.1056/NEJMOA1709118
12. Ebertz DP, Bose S, Smith JA, et al. Use of direct-acting oral anticoagulants associated with improved survival and bypass graft patency compared with warfarin after infrageniculate bypass. *J Vasc Surg* 2023;77(5):1453-61. DOI: 10.1016/J.JVS.2022.12.012