

Polifarmacia en pacientes con fibrilación auricular que reciben apixaban versus warfarina

La polifarmacia se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y complicaciones hemorrágicas también en pacientes con fibrilación auricular.



Introducción

Vivimos una era de creciente esperanza de vida y con una población en aumento de supervivientes con diversas comorbilidades. Esta situación epidemiológica plantea un nuevo desafío clínico en lo que respecta a la terapia antitrombótica para la fibrilación auricular. A pesar de que el riesgo de accidente cerebrovascular ha sido bien establecido, la anticoagulación oral a menudo no se prescribe en las personas mayores, y el subtratamiento se ha asociado con una evolución adversa. Sin embargo, los médicos reconocen cada vez más que las decisiones de tratamiento probablemente se deben basar más en la edad biológica que en la edad cronológica.

En varias poblaciones la polifarmacia se ha asociado con múltiples comorbilidades y fragilidad. Además, el riesgo de interacciones fármaco-fármaco aumenta con el número de tratamientos concomitantes. La polifarmacia se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y complicaciones hemorrágicas también en pacientes con fibrilación auricular. En este contexto, los pacientes polimedcados podrían tener una respuesta diferencial a la terapia de anticoagulación.

En promedio, los pacientes con fibrilación auricular utilizan cuatro a seis medicamentos diferentes

Con la introducción de apixaban, una alternativa más segura a la warfarina, se dispone de un fármaco que también ha probado ser de utilidad en pacientes considerados “inadecuados” para la warfarina por distintas razones. En un informe anterior se ha demostrado que los beneficios de apixaban en comparación con warfarina fueron independientes de la edad. Sin embargo, entre la población de edad avanzada hay pacientes con casi ninguna comorbilidad, mientras que también hay pacientes más jóvenes con comorbilidades clínicamente significativas.

En promedio, los pacientes con fibrilación auricular utilizan cuatro a seis medicamentos diferentes. Teniendo en cuenta que la polifarmacia se define generalmente como el uso de cinco (5) o más tratamientos con fármacos concomitantes y, por lo tanto, representa un problema cotidiano,

resulta de gran importancia disponer de información adicional sobre el efecto de los fármacos anticoagulantes orales en este subgrupo particular de pacientes. Especialmente en el caso de apixaban la información sobre el efecto de los fármacos potenciadores es limitada y es de gran interés en los pacientes tratados con muchos medicamentos concomitantes.

Metodología

ARISTOTELE fue un estudio multicéntrico doble ciego que comparó apixaban con warfarina realizado entre los años 2006-11. Los pacientes con fibrilación auricular documentada o aleteo auricular fueron elegibles para su inclusión si tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo de tromboembolismo: insuficiencia cardíaca sintomática dentro de los tres meses anteriores a la inclusión o función ventricular izquierda 40% o menor; hipertensión que requería tratamiento farmacológico; edad de 75 años o más; diabetes mellitus; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir 5 mg de apixaban dos veces al día (n = 9120) o un régimen de dosis ajustada de warfarina (n = 9081). El rango objetivo para el índice internacional normalizado (RIN) fue de 2,0 a 3,0.

Si dos o más de los siguientes criterios estaban presentes al inicio del estudio los pacientes recibieron una dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día o placebo: edad de 80 años o más, peso corporal de hasta 60 kg, creatinina sérica 132,6 mmol / L o mayor.

El estudio fue aprobado por los comités éticos apropiados en todos los sitios y a todos los pacientes les fue proporcionado el consentimiento informado por escrito.

Tratamientos con fármacos concomitantes y comorbilidad

Se evaluó la asociación entre el número de medicamentos concomitantes y el grado de comorbilidad. El fármaco en estudio (apixaban o warfarina) y el placebo correspondiente se consideraron como un fármaco. Se evaluó en cada paciente el uso de fármacos conocidos por interactuar con apixaban o warfarina. Para apixaban las drogas que se sabe que inhiben tanto la enzima citocromo P450 (CYP) 3A4 así como la P-glicoproteína. Para la warfarina se estudió el uso de fármacos conocidos por inhibir o potenciar su efecto anticoagulante con una alta probabilidad de acuerdo con la guía del American College of Chest Physicians.

Resultados clínicos

Se evaluaron los resultados en relación con el número de tratamientos con fármacos concomitantes utilizados en el momento de la asignación al azar, durante una mediana de seguimiento de 1,8 años (rango intercuartil 1,3-2,3 años). El criterio principal de eficacia fue el accidente cerebrovascular (es decir la aparición brusca de síntomas neurológicos focales que duraron al menos 24 h) o una embolia sistémica (es decir síntomas sugestivos de una pérdida aguda del flujo de sangre en una arteria no cerebral, apoyada por la evidencia de embolia partir de muestras quirúrgicas, autopsia, angiografía u otra prueba objetiva). Los principales resultados de eficacia secundarios incluyeron la evaluación del tipo de ictus (isquémico, hemorrágico, o no especificado) y todas las causas de muerte.

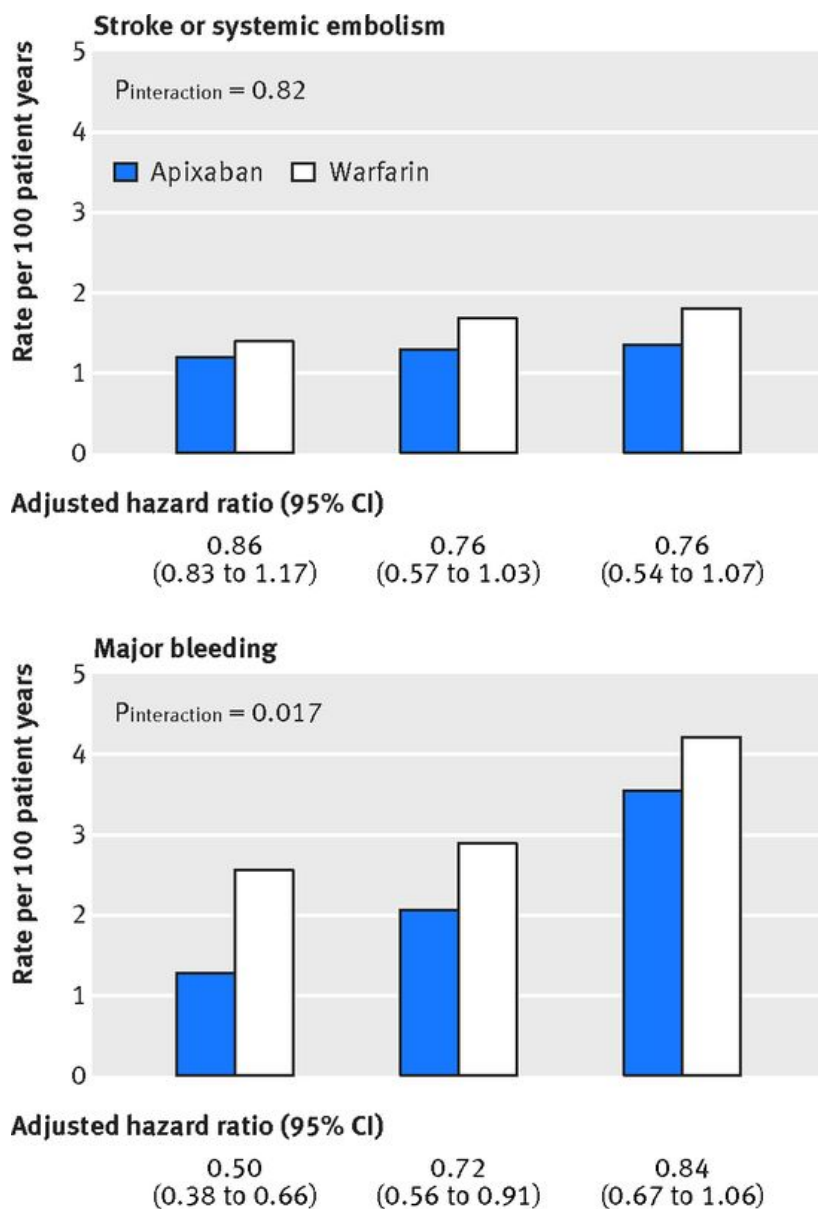
El objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor según los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Además, se monitorizaron los eventos de hemorragia no mayor clínicamente relevantes que se definieron como todas las hemorragias clínicamente evidentes que no cumplieron con los criterios de hemorragia mayor pero que requirieron de hospitalización, tratamiento médico o quirúrgico médico, o un cambio en la terapia antitrombótica. Se definió el el objetivo combinado de beneficio neto como la combinación de muerte, accidente cerebrovascular, embolia sistémica, y la hemorragia grave.

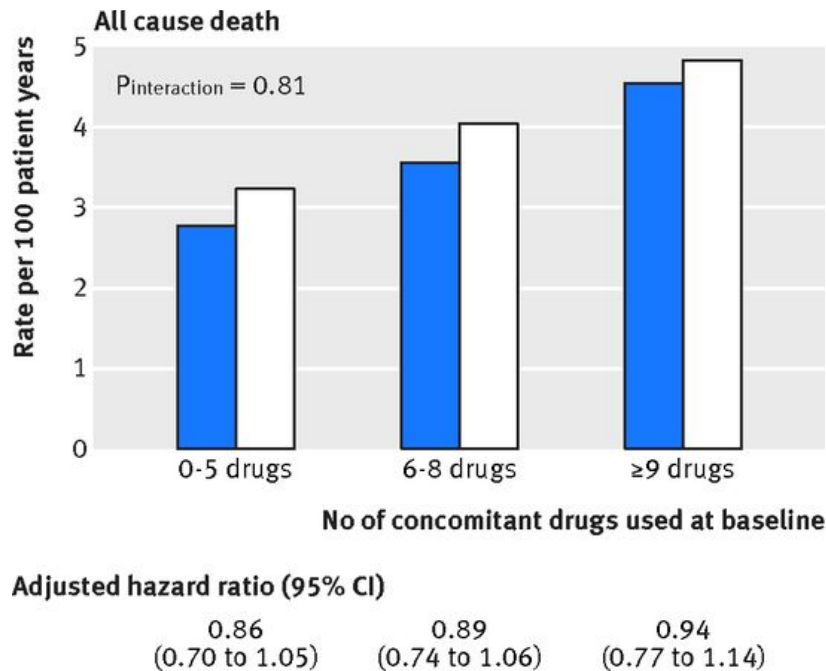
Resultados

Los pacientes que utilizan más tratamientos con fármacos eran mayores, más a menudo femeninos y con menos frecuencia recibían warfarina al comienzo del estudio. En el score CHADS2 y HAS-BLED las puntuaciones aumentaron con el aumento del número de tratamientos con fármacos concomitantes. Con el creciente número de fármacos la comorbilidad asociada aumentó significativamente.

Con respecto a la variable principal de eficacia (ictus y embolia sistémica), los pacientes que utilizan más medicamentos concomitantes tuvieron un mayor riesgo, con un aumento en las tasas de eventos del 1,29 por 100 pacientes-año en los pacientes que utilizan hasta cinco medicamentos a 1,57 por 100 pacientes-año de los pacientes que usaban nueve o más fármacos ($P < 0,001$).

Para los resultados de eficacia secundaria también había una asociación significativa con el número de medicamentos concomitantes. Se registró un riesgo dos veces mayor de muerte por todas las causas en los pacientes que utilizaban nueve fármacos concomitantes o más en comparación con aquellos con un máximo de cinco fármacos concomitantes ($P < 0,001$).





Discusión

En este análisis post hoc del ensayo ARISTOTELE se observó que la polifarmacia estaba presente en tres cuartas partes de los pacientes y que el número de tratamientos con fármacos concomitantes se asoció con mayor comorbilidad. Los patrones de prescripción diferían entre las regiones, con aproximadamente el doble del número de fármacos concomitantes utilizados en los EE.UU. en comparación con países fuera de los Estados Unidos.

Los resultados clínicos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con un mayor número de fármacos concomitantes. Los beneficios de apixaban en la reducción de accidente cerebrovascular se conservaron sin importar el número de fármacos concomitantes adoptados. En términos de seguridad, aunque las tasas de hemorragia grave fueron sistemáticamente inferiores con apixaban que con warfarina, la magnitud del beneficio con apixaban disminuyó con el aumento del número de tratamientos con fármacos concomitantes.

Polifarmacia y los resultados adversos

La mortalidad, derrame cerebral y hemorragia grave también fueron más frecuentes en relación con el aumento del número de medicamentos recibidos

La fibrilación auricular afecta a pacientes de mayor edad que tienen un mayor o menor grado de comorbilidad y que reciben tratamientos con fármacos concomitantes. Estudios previos han reportado tasas de polifarmacia del 40-64% de los pacientes con fibrilación auricular, con distintos patrones de prescripción y criterios de inclusión y exclusión.

Varios informes han demostrado para diferentes condiciones clínicas que la polifarmacia se asocia con mayor comorbilidad. Además, los estudios centrados en la población de mayor edad han vinculado a la polifarmacia con reacciones adversas a los medicamentos, caídas, discapacidad y fragilidad. En este contexto, los pacientes con polifarmacia podrían constituir una población con una respuesta diferencial a la anticoagulación oral.

Varios informes han demostrado en repetidas ocasiones a nivel de grupo que la polifarmacia se asocia con la comorbilidad y con resultados adversos, también en poblaciones con fibrilación auricular. Nuestros resultados de un mayor riesgo de hemorragia, accidente cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa con el número de medicamentos cada vez mayor están en consonancia con estas observaciones anteriores.

En particular, este aumento del riesgo de resultados adversos se debe colocar en el contexto de la asociación entre el número de tratamientos farmacológicos y las comorbilidades presentes en la, indicando un estado más frágil de los pacientes con polifarmacia.

En el estudio se realizaron ajustes limitados a la edad, sexo y país de asignación al azar. Era importante ajustar para la región, dadas las diferencias en los patrones de prescripción entre los países que son independientes de las diferencias en la comorbilidad. Llama la atención que los pacientes de los EE.UU. tuvieron un mayor uso de la polifarmacia que los países fuera de los Estados Unidos lo que no se explica únicamente por la comorbilidad.

Conclusiones

En esta población de pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales, se observó polifarmacia (≥ 5 drogas) en tres cuartas partes de los pacientes. El grado de comorbilidad aumentó con el mayor número de fármacos concomitantes.

La mortalidad, derrame cerebral y hemorragia grave también fueron más frecuentes en relación con el aumento del número de medicamentos recibidos. En cuanto a un potencial de respuesta diferencial a la terapia de anticoagulación en este contexto, se observó que apixaban fue superior a la warfarina en términos de eficacia sin importar el número de medicamentos que se tomaban, mientras que la magnitud del beneficio de hemorragia mayor disminuyó con un mayor número de fármacos concomitantes.

En resumen, apixaban es más eficaz que y es al menos tan seguro como la warfarina en pacientes con fibrilación auricular, independientemente de la polifarmacia concomitante.

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

La polifarmacia se asocia con una mayor comorbilidad, fragilidad, interacciones fármaco-fármaco, y en repetidas ocasiones se ha demostrado que es un marcador de resultados clínicos adversos; por lo tanto, los pacientes con polifarmacia podrían tener una respuesta diferencial a la terapia de anticoagulación oral.

Para los pacientes con fibrilación auricular, apixaban ha sido más eficaz y más seguro que la warfarina, pero se desconoce si esto también es válido para los pacientes que utilizan muchos medicamentos concomitantes.

Lo que este estudio aporta

Para los pacientes con fibrilación auricular apixaban fue más eficaz que la warfarina independientemente del número de fármacos concomitantes utilizado.

Aunque las principales tasas de hemorragia fueron sistemáticamente inferiores con apixaban que con warfarina, la magnitud del beneficio con apixaban parece disminuir con el aumento del número de tratamientos con fármacos concomitantes.

En este grupo de pacientes no parecía el uso específico de fármacos que potencian a la warfarina o apixaban pudiera dar cuenta de la respuesta diferencial a la terapia anticoagulante con respecto a la hemorragia mayor.

Referencias

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*2015;385:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2 pmid:25530442.

Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GYH, et al. Euro Heart Survey Investigators Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*2007;153:1006-12. doi:10.1016/j.ahj.2007.03.008 pmid:17540203.

Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart*2013;99:127-32. doi:10.1136/heartjnl-2012-302843 pmid:23086966.

Singh S, Bajorek B. Pharmacotherapy in the ageing patient: the impact of age per se (a review). *Ageing Res Rev*2015;24:99-110. doi:10.1016/j.arr.2015.07.006 pmid:26226330.

Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*2009;26:493-503. doi:10.2165/00002512-200926060-00006 pmid:19591524.

Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*2012;65:989-95. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.02.018 pmid:22742913.

Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*2015;24:637-46. doi:10.1002/pds.3772 pmid:25858336.

Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and effects of polypharmacy on clinical outcomes among patients aged 80+: a five-year follow-up study. *PLoS One*2015;10:e0142123. doi:10.1371/journal.pone.0142123 pmid:26554710.

Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GYH. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol*2016;105:412-20. doi:10.1007/s00392-015-0936-y pmid:26525391.

Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*2016;133:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544 pmid:26673560.

Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother*2008;6:1-11. doi:10.1016/j.amjopharm.2008.03.005 pmid:18396243.

Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*2004;164:2044-50. doi:10.1001/archinte.164.18.2044 pmid:15477441.

Donzé J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*2012;125:773-8. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.033 pmid:22840664.

Leiss W, Méan M, Limacher A, et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*2015;30:17-24. doi:10.1007/s11606-014-2993-8 pmid:25143224.

Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Influence of polypharmacy on the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: a pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Circulation*2015;132:A12422.

-Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*1996;156:409-16. doi:10.1001/archinte.1996.00440040081009 pmid:8607726.

CrossRefMedlineWeb of Science

-Wehinger C, Stöllberger C, Länger T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke*2001;32:2246-52. doi:10.1161/hs1001.097090 pmid:11588308.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*2011;364:806-17. doi:10.1056/NEJMoa1007432 pmid:21309657.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039 pmid:21870978.

Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*2014;35:1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046 pmid:24561548.

Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*2011;22:597-602. doi:10.1016/j.ejim.2011.08.029 pmid:22075287.

Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*2007;63:187-95. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x pmid:16939529.

Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*2010;159:331-9. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.035 pmid:20211292.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). 2015. www.whocc.no/atc_ddd_index.

US Food and Drug Administration (FDA). 2014. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther 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(suppl):160S-98S. doi:10.1378/chest.08-0670 pmid:18574265.

Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*1993;69:236-9.pmid:8470047.

Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*2005;3:692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x pmid:15842354.

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;131:492-501. doi:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003 pmid:10507957.

Lip GYH, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology

member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*2014;16:308-19. doi:10.1093/europace/eut373 pmid:24351881.

Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*2014;130:138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008 pmid:24895454.

Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*2014;63:2141-7. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.549 pmid:24657685.

Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost*2010;104:1099-105. doi:10.1160/TH10-07-0491 pmid:20886196.

White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*2007;167:239-45. doi:10.1001/archinte.167.3.239 pmid:17296878.

Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*2005;91:472-7. doi:10.1136/hrt.2004.042465 pmid:15772203.

Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*2013;11:21. doi:10.1186/1477-9560-11-21 pmid:24053656.

Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*2014;35:1726-31. doi:10.1093/eurheartj/ehu197 pmid:24864078.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*2001;56:M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.M146 pmid:11253156.

Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA*2015;314:170-80. doi:10.1001/jama.2015.7517 pmid:26172896.