



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

Estudio INVICTUS

Rivaroxabán en la cardiopatía reumática y fibrilación auricular asociada

Introducción

La cardiopatía reumática es una enfermedad crónica que resulta del daño de las válvulas cardíacas causado por la fiebre reumática, una reacción inflamatoria autoinmune a la infección con la bacteria estreptocócica. Se estima que más de 40 millones de personas en todo el mundo tienen cardiopatía reumática.¹

A su vez, uno de cada cinco pacientes con enfermedad valvular sintomática tiene fibrilación auricular (FA) y un riesgo concomitante de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica que oscila entre el 0,4% y el 4,2% por año.^{2,3,4}

Las guías actuales recomiendan los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención de ACV en pacientes con cardiopatía reumática y FA, pero hasta ahora no hubo estudios controlados aleatorizados.⁵

La cardiopatía reumática ocurre principalmente en países de bajos y medianos ingresos, donde el mantenimiento de la razón internacional normalizada (RIN), requerida para el uso efectivo de AVK, es deficiente. Los anticoagulantes orales directos (DOAC) no requieren monitoreo y, por tanto, si son seguros y efectivos, cumplirían una importante necesidad no satisfecha en estos pacientes.^{6,7}

INVICTUS fue un ensayo aleatorizado, abierto y de no inferioridad, presentado el día domingo 28 de agosto en el Congreso ESC 2022, que comparó el DOAC rivaroxabán con AVK en pacientes con cardiopatía reumática documentada ecocardiográficamente, fibrilación auricular y un riesgo elevado de ACV, definido por la presencia de estenosis mitral con área valvular ≤ 2 cm², ecogenicidad

sanguínea espontánea de la aurícula izquierda o trombo, o puntuación de CHA2DS2 VASc ≥ 2 .^{8,9}

El ensayo asignó aleatoriamente a 4565 pacientes de 138 sitios en 24 países de África, Asia y América del Sur para recibir 20 mg de rivaroxabán una vez al día (15 mg si ClCr 15-49 ml/min) o una dosis ajustada de AVK (RIN 2-3).

El objetivo primario de eficacia fue una combinación de ACV, embolia sistémica, infarto de miocardio (IAM) o muerte por causas vasculares o desconocidas. El objetivo de seguridad primario fue el sangrado mayor.

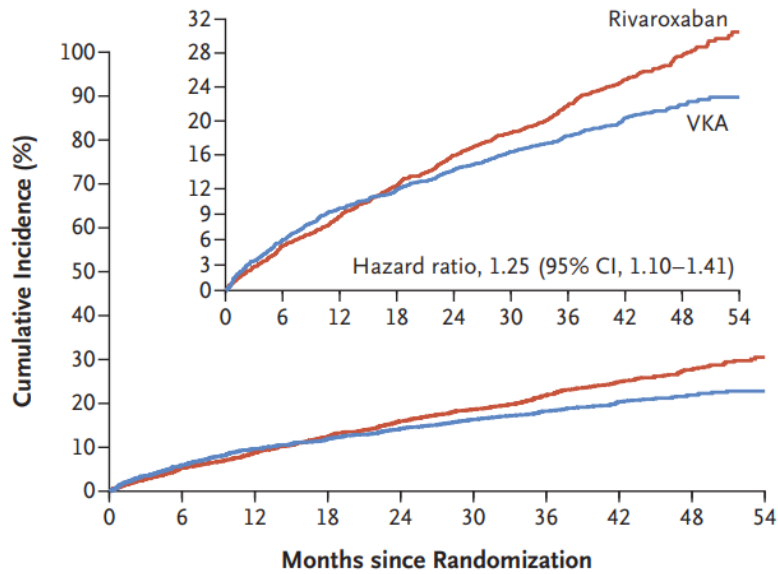
Comentario y reflexión final:

En el análisis final se incluyeron un total de 4531 pacientes. En cuanto a las características basales, la edad media de los pacientes incluidos fue de 50 años en ambos grupos, con aproximadamente un 70% de pacientes de sexo femenino, y un 85% con estenosis mitral, de los cuales dos tercios tenían EM severa, con una incidencia baja de factores de riesgo cardiovascular (20% hipertensos y 7% diabéticos), condicionando una proporción del 40% con un score de CHA2DS2 VASc de 0-1.

En cuanto a la adherencia terapéutica, para el final del estudio hubo un cese de la toma en el grupo rivaroxaban del 23%. Un tercio de ellos se debió a la indicación de reemplazo valvular por prótesis mecánica y pasaron al grupo AVK. En el grupo AVK se observó un abandono tan sólo del 6%. La tasa de RIN entre 2-3 al inicio del estudio fue del 33%, y fue aumentando hasta al final del estudio al 66%.

En una mediana de seguimiento de 3 años, los pacientes que recibieron rivaroxaban tuvieron una tasa de 8.2% de eventos primarios por año (559 de 2275 de pacientes) en comparación con el 6.4% por año (442 de 2258 de pacientes) que recibieron AVK (figura 1). El tiempo medio de supervivencia para el resultado primario fue de 1576 días en el grupo de rivaroxabán y de 1652 días en el grupo de AVK (diferencia de -75 días; intervalo de confianza [IC] del 95 %: -117 a -34; $p < 0,001$).

Figura 1. Incidencia acumulada del compuesto primario



No. at Risk	
Rivaroxaban	2275 2124 2023 1931 1838 1750 1356 876 451 144
VKA	2256 2100 2003 1944 1880 1809 1392 881 462 138

El riesgo de muerte también fue significativamente menor entre los pacientes tratados con AVK. El tiempo medio de supervivencia evaluando mortalidad fue de 1587 días en el grupo rivaroxabán y de 1660 días en el de AVK (diferencia de -73 días, IC del 95 %: -114 a -32).

No hubo diferencias significativas en cuanto al resultado primario de seguridad (sangrado mayor), que ocurrió en el 0,67% por año (40 de 2266 pacientes) en el grupo de rivaroxabán y en el 0,83% por año (56 de 2253 pacientes) en el grupo de AVK grupo.

INVICTUS es el primer ensayo que evalúa la terapia anticoagulante para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con cardiopatía reumática y FA.

El ensayo más grande en pacientes con cardiopatía reumática ha encontrado que en aquellos con FA, los AVK se asociaron a una reducción de ACV y mortalidad, sin aumentar el sangrado mayor, en comparación con rivaroxabán.

La diferencia en términos de mortalidad no se explicó por la incidencia de ictus, sino fundamentalmente a expensas de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. A su vez, los pacientes asignados a AVK tenían un seguimiento más estrecho para el control del RIN, por lo que los autores postularon que podría deberse a un mayor contacto médico, aún sin haber encontrado diferencias significativas en cuanto al tratamiento médico recibido. Es además un efecto tardío, que se produce a partir de los 3 años

del estudio, en parte debido a la mejora en el manejo de la terapia con AVK durante la fase inicial del ensayo.

Los resultados indican que los AVK en dosis ajustadas deben seguir siendo el tratamiento estándar para pacientes con FA y valvulopatía reumática.

INVICTUS ha agregado una nueva condición en la cual se prefiere a los AVK por sobre los DOAC.



Dr. Mariano Napoli Llobera

Cardiólogo universitario

Miembro del grupo Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología

Miembro del Consejo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología

Instagram: @cardiologia.mn

Twitter: @marianonapoli

Referencias

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982–3021.
2. Zuhlke L, Karthikeyan G, Engel ME, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease From 14 low- and middle-income countries: Two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134:1456–1466.
3. Karthikeyan G. Stroke risk in rheumatic heart disease. *Heart.* 2021;107:694–696.
4. Karthikeyan G, Connolly SJ, Yusuf S. Overestimation of stroke risk in rheumatic mitral stenosis and the implications for oral anticoagulation. *Circulation.* 2020;142:1697–1699.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;42:373–498.
6. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018;392:161–174.
7. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015;36:1115–1122.

8. Karthikeyan G, Connolly SJ, Ntsekhe M, et al. The INVICTUS rheumatic heart disease research program: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin K antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2020;225:69–77.