



ORIGINAL ARTICLE

## Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease— Associated Atrial Fibrillation

S.J. Connolly, G. Karthikeyan, M. Ntsekhe, A. Haileamlak, A. El Sayed, A. El Ghamrawy, A. Damasceno, A. Avezum, A.M.L. Dans, B. Gitura, D. Hu, E.R. Kamanzi, F. Maklady, G. Fana, J.A. Gonzalez-Hermosillo, J. Musuku, K. Kazmi, L. Zühlke, L. Gondwe, C. Ma, M. Paniagua, O.S. Ogah, O.J. Molefe-Baikai, P. Lwabi, P. Chillo, S.K. Sharma, T.T.J. Cabral, W.M. Tarhuni, A. Benz, M. van Eikels, A. Krol, D. Pattath, K. Balasubramanian, S. Rangarajan, C. Ramasundarahettige, B. Mayosi,\* and S. Yusuf, for the INVICTUS Investigators†

Hassan Chaban  
Residencia de Cardiología  
Hospital Cosme Argerich  
17/10/2022

# INTRODUCCIÓN

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) embólico debido a la formación de trombos en la aurícula izquierda, que pueden embolizar y ocluir ramas de la circulación intracerebral.

En los países de ingresos altos, el desarrollo de enfermedad auricular y FA suele ser consecuencia de la hipertensión sistémica, la cardiopatía isquémica o la edad avanzada.

En los países de bajos y medianos ingresos, la cardiopatía reumática sigue siendo una causa importante de agrandamiento auricular y FA.

# INTRODUCCIÓN

Los ensayos aleatorios han demostrado la eficacia de los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención del ACV en pacientes con FA.

Debido a muchas interacciones dietéticas y farmacológicas, la terapia con los mismos es difícil de administrar y se requiere control periódico del estado de anticoagulación con la razón internacional normalizada (RIN).

# INTRODUCCIÓN

La necesidad de fármacos que no requieran monitorización llevó al desarrollo del inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

Los ensayos clínicos aleatorios han demostrado que estos anticoagulantes orales (DOACS) son tan efectivos como los AVK para la prevención de ACV y tienen un menor riesgo de hemorragia intracraneal.

Sin embargo, los ensayos aleatorizados que han establecido la eficacia y la seguridad de los AVK y DOACS para la prevención del ACV en pacientes con FA excluyeron a los pacientes que tenían FA debido a una cardiopatía reumática.

# INTRODUCCIÓN

Estos pacientes por lo general son mucho más jóvenes, con mayor frecuencia son mujeres y, a menudo, tienen una enfermedad valvular avanzada, a diferencia de pacientes con FA de otra etiología.

Debido a estas diferencias y a la evidencia limitada de los ensayos clínicos, las guías no recomiendan el uso DOACS para la prevención del ACV en pacientes con FA asociada a cardiopatía reumática, y el rivaroxabán no está aprobado para esta indicación en estos pacientes.

Sin embargo, un anticoagulante que no requiera monitorización sería muy útil en países de bajos y medianos ingresos donde vive la mayoría de los pacientes con cardiopatía reumática y donde la monitorización periódica del RIN y el ajuste de dosis de AVK suele ser un desafío.

# INTRODUCCIÓN

Sobre la base de estas consideraciones se realizó el siguiente ensayo aleatorizado de no inferioridad para evaluar la eficacia y la seguridad del inhibidor del factor Xa rivaroxabán, en comparación con la terapia con AVK, en pacientes con FA asociada a cardiopatía reumática en África, Asia y América Latina.

# MÉTODOS DISEÑO

- Ensayo internacional y multicéntrico.
- Prospectivo.
- Grupos paralelos.
- Abierto.
- Aleatorizado y controlado.

# MÉTODOS

## Criterios de inclusión:

- Edad  $\geq$  18 años.
- FA o aleteo auricular y cardiopatía reumática comprobada ecocardiográficamente.
- Al menos uno de los siguientes criterios de riesgo elevado de ACV:
  - CHA2DS2-VASC  $>2$ .
  - Estenosis mitral moderada/severa con área valvular  $\leq 2$  cm<sup>2</sup>.
  - Ecogenicidad espontánea en aurícula izquierda.
  - Trombo en aurícula izquierda.



# MÉTODOS

## Criterios de exclusión:

- Rechazo de consentimiento informado.
- Prótesis valvular mecánica u otra condición que requiera tratamiento con AVK.
- La probabilidad de someterse a un reemplazo valvular dentro de los 6 meses.
- El uso de terapia antiplaquetaria dual (excepto si uso de AAS <100 mg/día).
- Tratamiento con inhibidores potentes duales de CYP3A4 y glicoproteína P.
- Insuficiencia renal grave estimada con una tasa de filtración glomerular <15 ml/min.
- Mujeres en edad fértil sin uso de un método anticonceptivo.
- Mujeres embarazadas.
- Alergia a rivaroxabán o AVK.

# MÉTODOS

## DISEÑO

**Population**  
Patients with RVHD  
and AF at increased  
risk of stroke

N ~4500

R

1:1

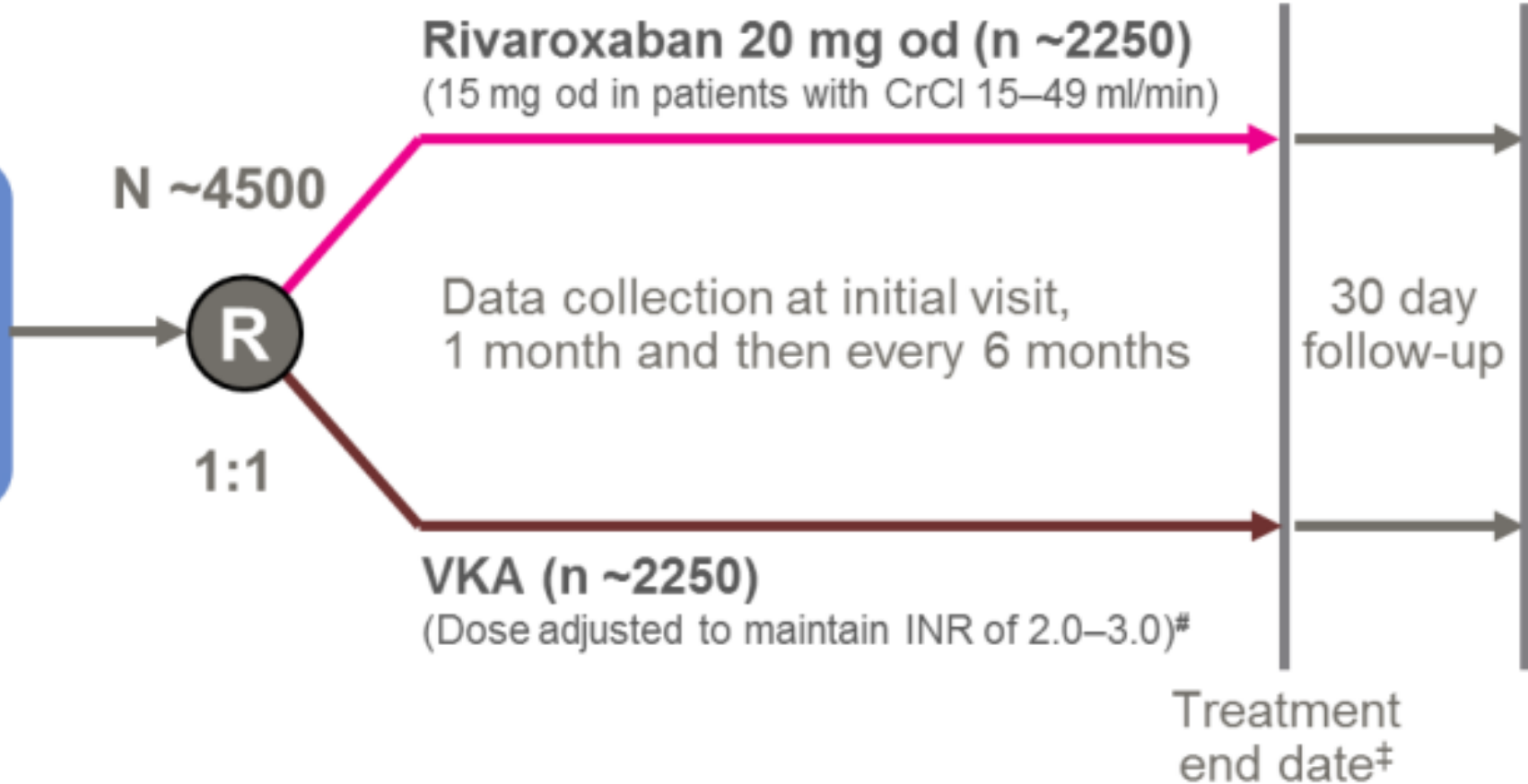
**Rivaroxaban 20 mg od (n ~2250)**  
(15 mg od in patients with CrCl 15–49 ml/min)

Data collection at initial visit,  
1 month and then every 6 months

**VKA (n ~2250)**  
(Dose adjusted to maintain INR of 2.0–3.0)<sup>#</sup>

30 day  
follow-up

Treatment  
end date<sup>‡</sup>



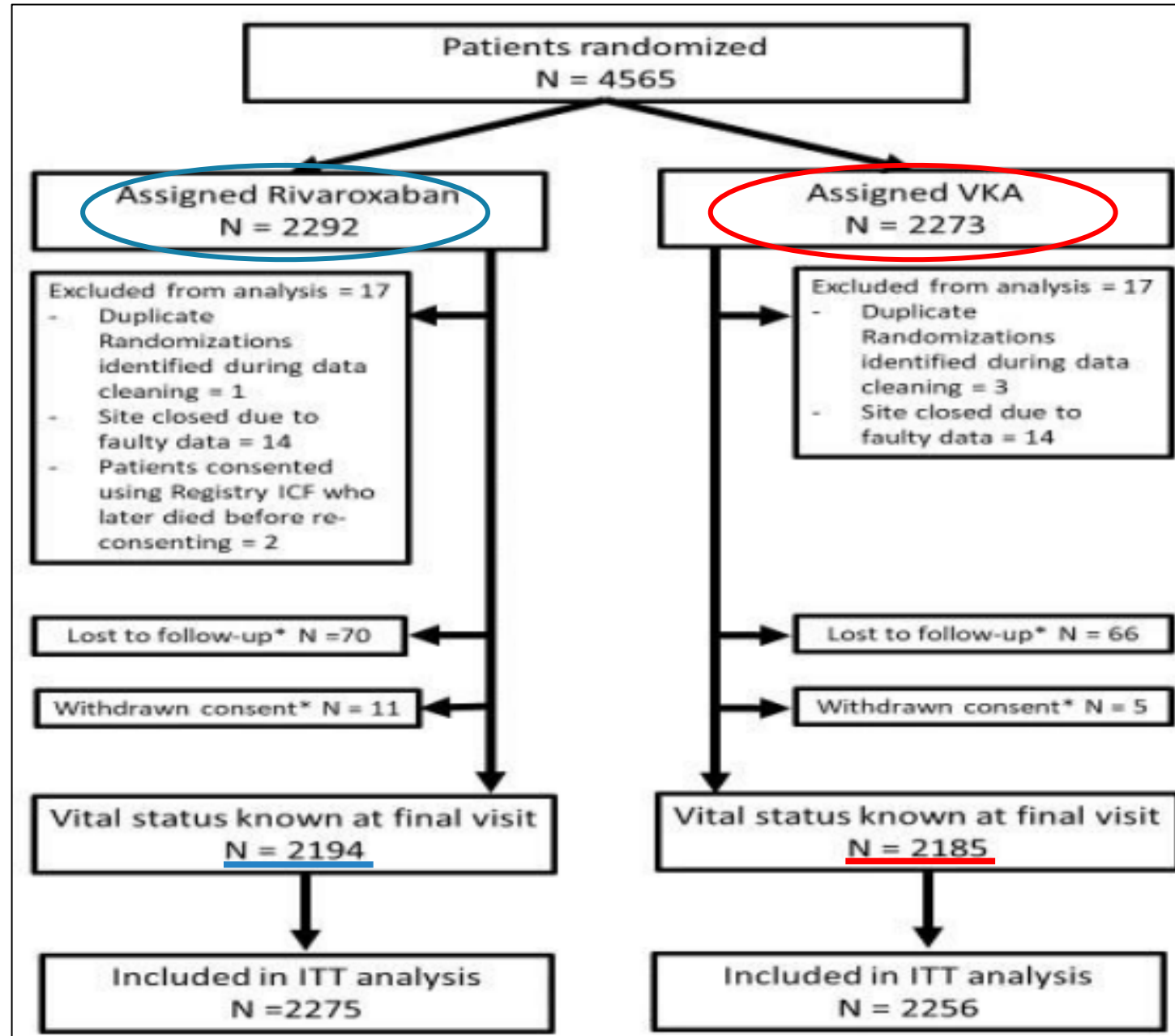
# MÉTODOS

## RESULTADOS

**Resultado primario:** compuesto de ACV, embolia sistémica, infarto de miocardio, muerte vascular (cardíaca o no cardíaca) o desconocida.

**Resultado de seguridad:** sangrado mayor.

# RESULTADOS



# RESULTADOS

Characteristic	Overall (N = 4531)	Rivaroxaban (N = 2275)	Vitamin K Antagonist (N = 2256)
Age — yr	50.5±14.6	50.7±14.8	50.3±14.4
Female sex — no. (%)	3274 (72.3)	1648 (72.4)	1626 (72.1)
Systolic blood pressure — mm Hg	115.7±17.5	116.0±17.7	115.5±17.4
Body-mass index†	24.5±5.9	24.4±5.7	24.6±6.1
Creatinine clearance — ml/min	80.6±30.4	80.0±30.2	81.1±30.7
Congestive heart failure — no. (%)	1745 (38.5)	879 (38.6)	866 (38.4)
Hypertension — no. (%)	1057 (23.3)	522 (22.9)	535 (23.7)
Diabetes mellitus — no. (%)	290 (6.4)	158 (6.9)	132 (5.9)
Stroke — no. (%)	505 (11.1)	248 (10.9)	257 (11.4)
Transient ischemic attack — no. (%)	147 (3.2)	75 (3.3)	72 (3.2)
Coronary artery disease — no. (%)	52 (1.1)	32 (1.4)	20 (0.9)
Percutaneous valvuloplasty — no. (%)	506 (11.2)	265 (11.6)	241 (10.7)
Mitral-valve repair — no. (%)	155 (3.4)	75 (3.3)	80 (3.5)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score‡	1.9±1.4	2.0±1.4	1.9±1.4
Inclusion criteria met — no. (%)			
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2	2557 (56.4)	1295 (56.9)	1262 (55.9)
Moderate-to-severe mitral stenosis§	3711 (81.9)	1871 (82.2)	1840 (81.6)
Left atrial spontaneous echo contrast	527 (11.6)	278 (12.2)	249 (11.0)
Left atrial thrombus on echocardiography	304 (6.7)	151 (6.6)	153 (6.8)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2 as only criterion	697 (15.4)	342 (15.0)	355 (15.7)
Moderate-to-severe mitral stenosis as only criterion	1657 (36.6)	827 (36.4)	830 (36.8)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2 and moderate-to-severe mitral stenosis	1788 (39.5)	916 (40.3)	872 (38.7)

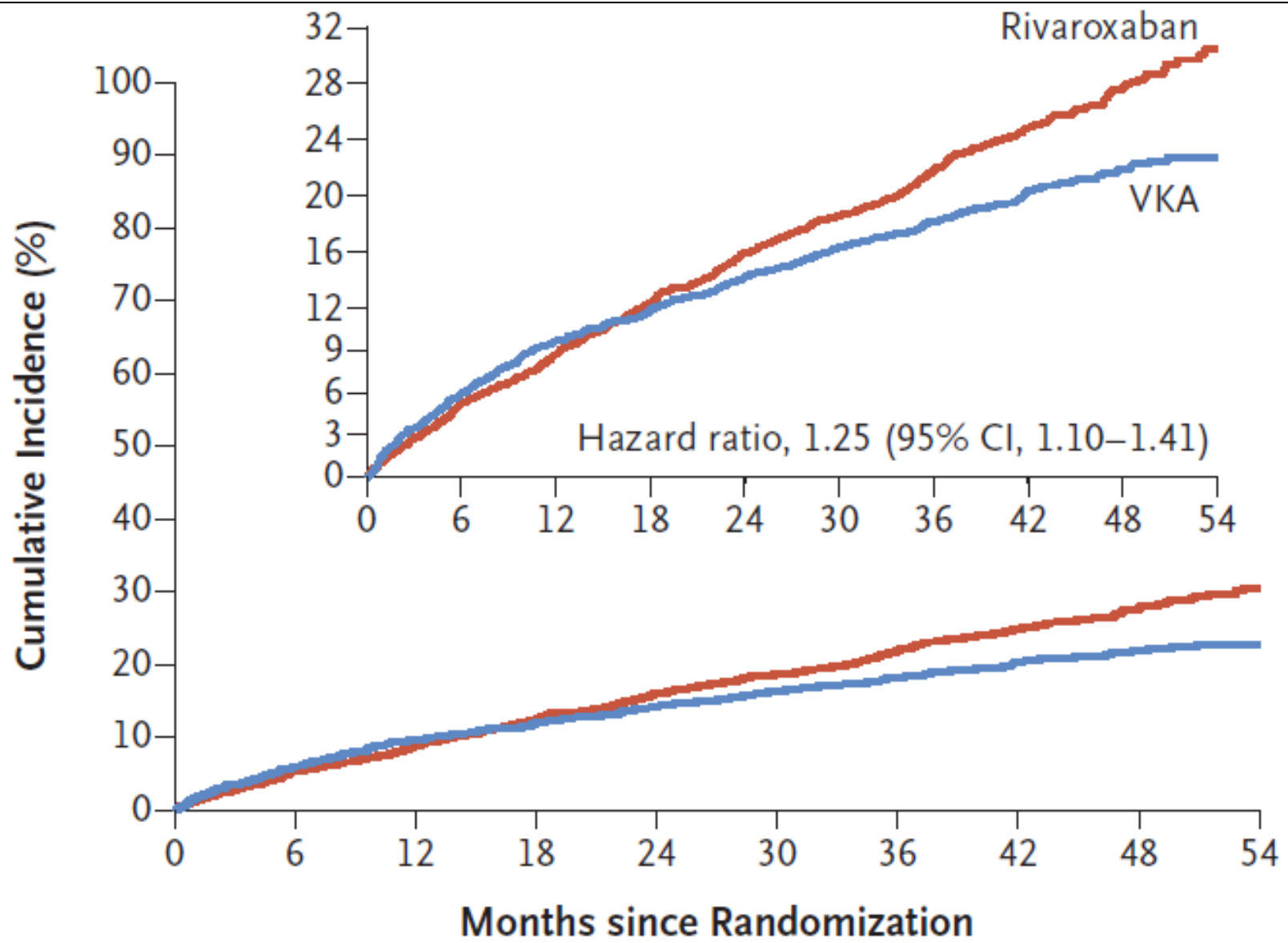
# RESULTADOS

Characteristic	Overall (N = 4531)	Rivaroxaban (N = 2275)	Vitamin K Antagonist (N = 2256)
Echocardiographic findings — no./total no. (%)¶			
Mitral-valve stenosis			
Absent	647/4489 (14.4)	324/2255 (14.4)	323/2234 (14.5)
Present	3830/4489 (85.3)	1927/2255 (85.5)	1903/2234 (85.2)
Valve area <1.0 cm <sup>2</sup>	1042/3830 (27.2)	506/1927 (26.3)	536/1903 (28.2)
Mitral-valve regurgitation			
Absent	766/4489 (17.1)	390/2255 (17.3)	376/2234 (16.8)
Present	3709/4489 (82.6)	1860/2255 (82.5)	1849/2234 (82.8)
Moderate	1317/3709 (35.5)	667/1860 (35.9)	650/1849 (35.2)
Severe	831/3709 (22.4)	421/1860 (22.6)	410/1849 (22.2)
Medications received — no. (%)			
Any vitamin K antagonist	2394 (52.8)	1218 (53.5)	1176 (52.1)
Prophylaxis for rheumatic fever	1445 (31.9)	715 (31.4)	730 (32.4)
Beta-blocker	3276 (72.3)	1612 (70.9)	1664 (73.8)
ACE inhibitor or ARB	1283 (28.3)	651 (28.6)	632 (28.0)
Digoxin	1925 (42.5)	991 (43.6)	934 (41.4)
Calcium-channel blocker	267 (5.9)	136 (6.0)	131 (5.8)
Diuretic	3825 (84.4)	1931 (84.9)	1894 (84.0)
Treatment for HIV infection or AIDS	58 (1.3)	25 (1.1)	33 (1.5)



Intention-to-Treat Analysis of Efficacy Outcomes.\*

Outcome	Rivaroxaban (N=2275)			Vitamin K Antagonist (N=2256)			Proportional-Hazards Ratio (95% CI)	Difference in RMST (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Rate	RMST	No. of Patients	Rate	RMST			
		%/yr	days		%/yr	days			
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from vascular or unknown causes	560	8.21	1599	446	6.49	1675	1.25 (1.10 to 1.41)	-76 (-121 to -31)	<0.001
Stroke	90	1.32	1929	65	0.94	1950	1.37 (1.00 to 1.89)	-21 (-40 to -2)	
Ischemic stroke	74	1.08	1941	48	0.70	1963	1.53 (1.06 to 2.20)	-23 (-40 to -6)	
Hemorrhagic stroke	7	0.10	1995	7	0.10	1994	1.00 (0.35 to 2.86)	0.3 (-6 to 6)	
Stroke of uncertain cause	12	0.17	1991	10	0.14	1993	1.21 (0.52 to 2.79)	-1 (-8 to 5)	
Systemic embolism	6	0.09	1995	10	0.14	1992	0.59 (0.22 to 1.63)	4 (-3 to 10)	
Stroke or systemic embolism	94	1.38	1926	75	1.09	1942	1.24 (0.92 to 1.68)	-16 (-36 to 4)	
Myocardial infarction	5	0.07	1996	3	0.04	1998	1.67 (0.40 to 6.97)	-1 (-5 to 3)	
Death	552	7.95	1608	442	6.35	1680	1.23 (1.09 to 1.40)	-72 (-117 to -28)	
Death due to vascular causes†	439	6.33	1683	337	4.84	1751	1.29 (1.12 to 1.49)	-68 (-110 to -26)	
Sudden cardiac death	141	2.03	1894	94	1.35	1929	1.51 (1.16 to 1.96)	-36 (-58 to -13)	
Death due to mechanical or pump failure	237	3.42	1817	174	2.50	1862	1.35 (1.11 to 1.64)	-45 (-83 to -8)	
Death due to nonvascular causes	46	0.66	1962	36	0.52	1971	1.26 (0.81 to 1.94)	-9 (-25 to 7)	
Death due to unknown cause	67	0.97	1941	69	0.99	1946	0.96 (0.69 to 1.35)	-4 (-26 to 17)	
Any hospitalization	687	11.71	1432	622	10.44	1467	1.08 (0.97 to 1.21)	-36 (-80 to 9)	
Hospitalization for heart failure	240	3.61	1779	219	3.28	1794	1.08 (0.89 to 1.29)	-16 (-47 to 16)	
Valve surgery	187	2.85	1852	157	2.36	1873	1.19 (0.97 to 1.48)	-21 (-50 to 9)	
Valve surgery or valvuloplasty	205	3.14	1838	175	2.65	1859	1.17 (0.95 to 1.43)	-21 (-52 to 10)	

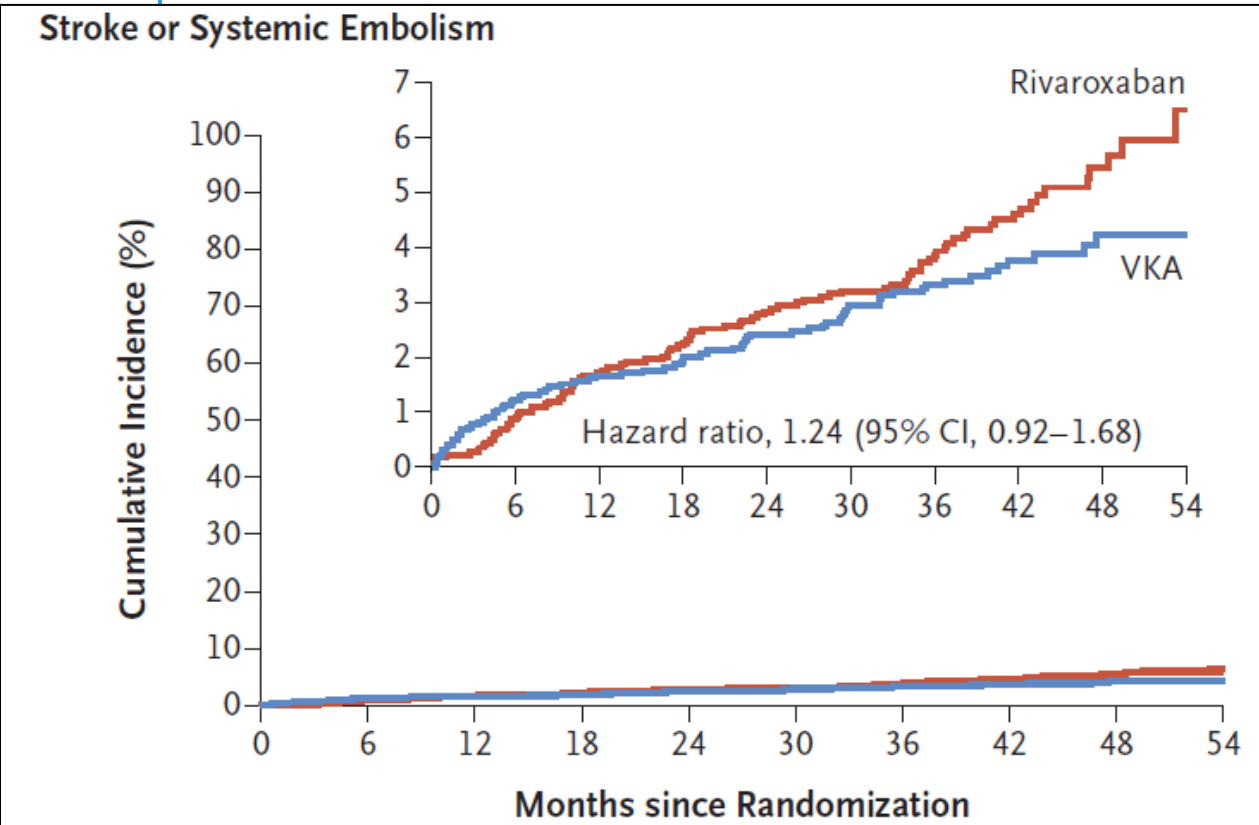


**No. at Risk**

Rivaroxaban	2275	2124	2023	1931	1838	1750	1356	876	451	144
VKA	2256	2100	2003	1944	1880	1809	1392	881	462	138

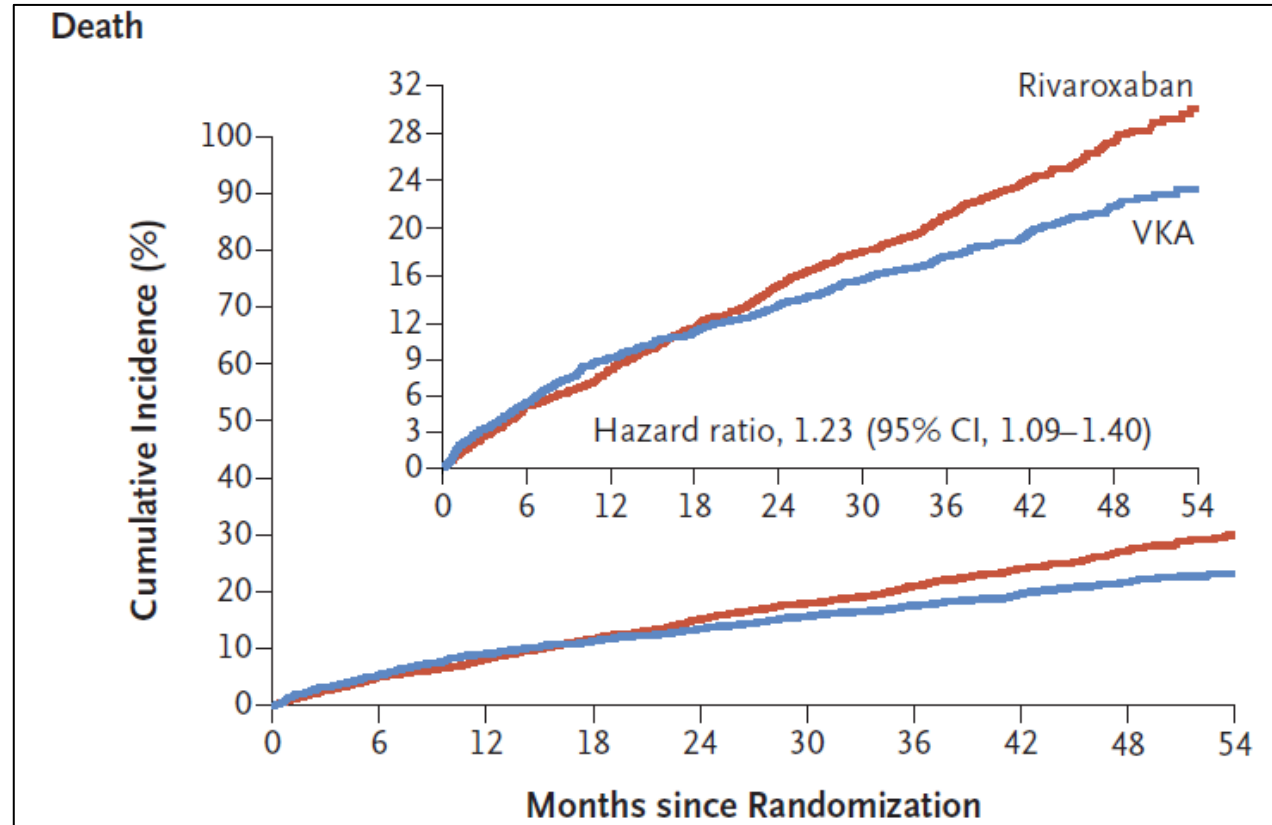


# INTRODUCCIÓN



**No. at Risk**

Rivaroxaban	2275	2124	2025	1933	1841	1753	1358	879	451	144
VKA	2256	2100	2005	1946	1882	1811	1394	883	463	138



**No. at Risk**

Rivaroxaban	2275	2138	2052	1963	1876	1789	1389	901	467	148
VKA	2256	2117	2024	1968	1909	1843	1422	906	473	141

On-Treatment Analysis of Safety Outcomes and Selected Efficacy Outcomes.\*

Outcome	Rivaroxaban (N = 2265)			Vitamin K Antagonist (N = 2251)			Proportional-Hazards Ratio (95% CI)	Difference in RMST (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Rate	RMST	No. of Patients	Rate	RMST			
		%/yr	days		%/yr	days			
<b>Safety outcomes</b>									
Major bleeding	40	0.67	1965	56	0.83	1954	0.76 (0.51 to 1.15)	11 (-5 to 28)	0.18
Fatal bleeding	4	0.07	1996	15	0.22	1988	0.29 (0.10 to 0.88)	8 (1 to 16)	
Bleeding in a critical area or organ	2	0.03	1998	4	0.06	1997	0.52 (0.09 to 2.81)	2 (-3 to 6)	
Intracranial hemorrhage	8	0.13	1993	14	0.21	1989	0.63 (0.26 to 1.50)	4 (-3 to 12)	
Life-threatening bleeding	22	0.36	1981	31	0.46	1975	0.77 (0.44 to 1.32)	6 (-6 to 18)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	65	1.09	1943	71	1.06	1942	0.96 (0.68 to 1.34)	1 (-18 to 20)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	102	1.72	1912	120	1.81	1901	0.89 (0.68 to 1.16)	10 (-14 to 35)	
<b>Selected efficacy outcomes</b>									
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from vascular or unknown causes	481	8.06	1619	426	6.33	1686	1.26 (1.10 to 1.43)	-67 (-110 to -24)	0.002
Stroke	83	1.39	1926	59	0.87	1955	1.54 (1.10 to 2.16)	-29 (-49 to -9)	
Systemic embolism	6	0.10	1995	9	0.13	1993	0.71 (0.25 to 2.01)	2 (-4 to 9)	
Myocardial infarction	5	0.08	1996	3	0.04	1998	1.85 (0.44 to 7.77)	-2 (-6 to 3)	
Death from vascular causes	362	5.98	1712	319	4.68	1761	1.26 (1.08 to 1.47)	-49 (-87 to -10)	
Death from unknown cause	58	0.96	1941	65	0.95	1948	1.00 (0.70 to 1.42)	-7 (-30 to 16)	
Death	459	7.58	1638	416	6.10	1694	1.23 (1.08 to 1.40)	-57 (-98 to -15)	
Any hospitalization	627	11.49	1447	606	10.35	1473	1.06 (0.95 to 1.19)	-26 (-71 to 19)	
Hospitalization for heart failure	222	3.80	1775	214	3.27	1795	1.09 (0.90 to 1.32)	-20 (-52 to 13)	
Valve surgery or valvuloplasty	172	2.87	1853	173	2.67	1858	1.06 (0.86 to 1.31)	-5 (-36 to 26)	

# DISCUSIÓN

En pacientes con FA no relacionada con cardiopatía reumática, se ha demostrado que el tratamiento con rivaroxabán u otros inhibidores del factor Xa no es inferior al tratamiento con warfarina para la prevención del ACV, con una gran reducción del riesgo de ACV hemorrágico.

Un ensayo aleatorizado que comparó rivaroxabán con AVK en pacientes con FA y válvulas mitrales bioprotésicas mostró un menor riesgo de ACV con rivaroxabán a un año de seguimiento y ninguna diferencia significativa en la mortalidad.

Por lo tanto, los resultados del presente ensayo fueron inesperados.

# DISCUSIÓN

En este ensayo, sobre la base de ensayos anteriores, se esperaba encontrar un riesgo similar o mayor de ACV porque la estenosis mitral se ha asociado con un alto riesgo del mismo.

En general, se esperaban resultados similares sobre la base de la expectativa de que el mecanismo de ACV secundario a la embolia de trombo en la aurícula izquierda sería similar en la cardiopatía reumática que en otros tipos de fibrilación auricular.

# DISCUSIÓN

Las posibles explicaciones de estos hallazgos incluyen el poder reducido de este ensayo para el resultado del ACV, porque las tasas del mismo en ambos grupos fueron más bajas de lo esperado; además, la diferencia en la tasa de ACV fue modesta, lo que sugiere que la diferencia podría deberse al azar.

La tasa del resultado compuesto de ACV o embolia sistémica no difirió entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, la diferencia en la mortalidad fue grande y, por lo tanto, es poco probable que se deba al azar.

# DISCUSIÓN

Los pacientes del grupo de AVK tuvieron más interacciones con el médico debido a la necesidad de un control mensual del RIN, lo que podría haber resultado en una mejor atención general y menos ACV y muertes.

Es posible que la adherencia a la terapia con rivaroxabán fuera peor sabían que no se les estaba monitoreando el RIN.

# DISCUSIÓN

La diferencia en las tasas de ACV entre los dos grupos también podría estar relacionada, en parte, con la mayor incidencia de interrupción del rivaroxabán, siendo las razones más comunes la hospitalización por cirugía valvular y la decisión del paciente.

Algunos pacientes en el grupo de rivaroxabán recibieron válvulas mecánicas, lo que requirió un cambio a la terapia con AVK para prevenir la trombosis de la válvula.

Sin embargo, la interrupción de rivaroxabán no explica el beneficio observado de la terapia AV K porque el análisis durante el tratamiento, mostró resultados que fueron casi idénticos a los del análisis de intención a tratar.

# DISCUSIÓN

En un metanálisis de ensayos de DOACS en comparación con warfarina, la mortalidad fue un 10% menor con los DOACS, lo cual parecía deberse principalmente a las grandes reducciones en el riesgo de ACV hemorrágico.

El efecto de la terapia AVK sobre la mortalidad en el presente ensayo parece no estar relacionado en su mayoría con la prevención del ACV, ya que el número absoluto de ACV evitados fue pequeño (25 accidentes cerebrovasculares), en comparación con el número absoluto de muertes evitadas (110 muertes).

La mortalidad más baja que se observó con el tratamiento con AVK en este ensayo tampoco está claramente relacionada con ningún efecto sobre el sangrado, dado que el sangrado no fue menos frecuente en este grupo.



# DISCUSIÓN

El tratamiento con un AVK no parece haber frenado la progresión del deterioro de las válvulas cardíacas, porque las tasas de cirugía de reemplazo de válvula o valvuloplastia fueron similares en los dos grupos.

El uso de un AVK condujo a una tasa más baja de muerte por causas vasculares que la terapia con rivaroxabán, con tasas más bajas tanto de muerte súbita cardíaca como de muerte por falla mecánica o de bomba.

Por lo tanto, las tasas más bajas de muerte súbita y de muerte por falla mecánica o de bomba con la terapia con AVK que con la terapia con rivaroxabán no se explican fácilmente por los efectos sobre el ACV, el sangrado o el deterioro de la válvula.

# DISCUSIÓN

Durante los primeros 12 a 18 meses de seguimiento, se observaron pocas diferencias entre el grupo AVK y el grupo de rivaroxaban, evidenciándose posteriormente una tasa más baja del resultado compuesto primario en el grupo de AVK y que fue sustancial más allá de los 3 años.

Podría deberse a un efecto retardado, en parte debido a la mejora en el manejo de la terapia con AVK durante la fase inicial del ensayo. También es posible que haya un retraso en el inicio del beneficio de un AVK sobre rivaroxabán que sea independiente del control del RIN.

Por lo tanto, los datos del presente ensayo respaldan la hipótesis de que la terapia con AVK reduce el riesgo de muerte por causas vasculares entre los pacientes con cardiopatía reumática, independientemente de la prevención del ictus relacionado con la FA y sugieren un efecto directo sobre el proceso patológico de la cardiopatía reumática

# CONCLUSIÓN

En comparación con rivaroxabán, la terapia con AVK condujo a una menor tasa de ACV isquémico entre los pacientes con cardiopatía reumática asociada a FA y a una menor mortalidad por causas vasculares, sin aumentar significativamente la tasa de hemorragia mayor.

Los resultados de este ensayo respaldan las pautas actuales, que recomiendan la terapia con AVK para la prevención del ACV en pacientes con cardiopatía reumática en los que se desarrolla FA.

# PICOTS

**P:** 4.565 pacientes con cardiopatía reumática y FA o AA (edad media 50 años; 72% sexo femenino; 23% HTA; 82% estenosis mitral moderada/severa; 56% CHA2DS2-VASC  $\geq 2$ ) con una mediana de seguimiento de 3 años.

**I:** Ensayo prospectivo, internacional, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, aleatorizado y controlado.

**C:** Evaluar la eficacia y la seguridad del inhibidor del factor Xa rivaroxabán, en comparación con la terapia con AVK, en pacientes con FA asociada a cardiopatía reumática en África, Asia y América Latina.

**O:** Mayor incidencia de muerte en el grupo de rivaroxabán que en el grupo de antagonistas de la vitamina K (tiempo de supervivencia medio restringido, 1608 días frente a 1680 días; diferencia, -72 días; IC del 95 %, -117 a -28).

**T:** Desde el Agosto del 2016 hasta Septiembre del 2019.

**S:** Estudio multicéntrico e internacional con participación de 24 países de Africa, Asia y América Latina.



ORIGINAL ARTICLE

## Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease— Associated Atrial Fibrillation

S.J. Connolly, G. Karthikeyan, M. Ntsekhe, A. Haileamlak, A. El Sayed, A. El Ghamrawy, A. Damasceno, A. Avezum, A.M.L. Dans, B. Gitura, D. Hu, E.R. Kamanzi, F. Maklady, G. Fana, J.A. Gonzalez-Hermosillo, J. Musuku, K. Kazmi, L. Zühlke, L. Gondwe, C. Ma, M. Paniagua, O.S. Ogah, O.J. Molefe-Baikai, P. Lwabi, P. Chillo, S.K. Sharma, T.T.J. Cabral, W.M. Tarhuni, A. Benz, M. van Eikels, A. Krol, D. Pattath, K. Balasubramanian, S. Rangarajan, C. Ramasundarahettige, B. Mayosi,\* and S. Yusuf, for the INVICTUS Investigators†

Hassan Chaban  
Residencia de Cardiología  
Hospital Cosme Argerich  
17/10/2022