

Prevención de Eventos Tromboembólicos

Comentario crítico

Dr. Fernando Di Tommaso

RENTABILIDAD DEL EDOXABÁN PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

El edoxabán, el último anticoagulante oral directo aprobado en España para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular, resultó rentable, respecto del uso de antagonistas de la vitamina K, para la prevención de accidente cerebrovascular y de embolia sistémica.

Introducción

La prevalencia estimada de fibrilación auricular (FA), la arritmia más frecuente en los países occidentales, es del 3%, y aumenta en relación con la edad, a partir de los 60 años, con valores de hasta 17.7% en los sujetos de más de 80 años. La FA es la principal causa de eventos tromboembólicos, particularmente de accidente cerebrovascular (ACV); de hecho, los pacientes con FA tendrían 5 veces más riesgo de ACV y de ACV más discapacitante, con índices altos de recurrencia y de mortalidad, respecto de los sujetos con ACV sin FA. La incidencia de ACV en los pacientes con FA no anticoagulados es de 3.1 casos por cada 100 años-paciente, en comparación con 0.3 entre los enfermos anticoagulados. El ACV es la principal causa de discapacidad en sujetos adultos de todo el mundo, la segunda causa de demencia y la tercera de muerte; además, se asocia con costos significativos para los sistemas de salud. El tratamiento anticoagulante es fundamental para evitar eventos embólicos asociados con la FA. La FA no valvular (FANV) es la que se presenta en pacientes sin válvulas protésicas mecánicas y en ausencia de estenosis mitral moderada a grave (generalmente de origen reumático). Los anticoagulantes orales constituyen el tratamiento estándar para la prevención de ACV en estos pacientes; pueden utilizarse antagonistas de la vitamina K (AVK), como warfarina o acenocumarol, o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Si bien los AVK son eficaces, algunas desventajas complican su utilización; por ejemplo, en el contexto del uso de AVK es necesaria la monitorización periódica del rango internacional normalizado (RIN), con la finalidad de indicar los ajustes necesarios de la dosis. Las monitorizaciones frecuentes y el riesgo de interacciones y de hemorragia grave suelen complicar la indicación de estos agentes en pacientes con FA. En España se han referido índices de adhesión a los AVK de solo el 50%, un fenómeno que conlleva riesgo aumentado de ACV y de hemorragia.

Los ACOD son eficaces y seguros; se asocian con una ventana terapéutica amplia, respuesta anticoagulante predecible en ausencia de interferencias con alimentos, escasas interacciones con otros fármacos y anticoagulación constante. El último ACOD autorizado en España para el tratamiento de la FANV es el edoxabán en su régimen de dosis alta, es decir una sola toma de 60 mg al día, con la posibilidad de reducción a 30 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina de entre 15 y 50 ml/min), peso corporal bajo (≤ 60 kg) o uso concomitante de ciertos inhibidores de la glucoproteína P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol). El edoxabán es un inhibidor oral, directo y selectivo del factor Xa; en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 el esquema con dosis alta fue, por lo menos, igual de eficaz que la warfarina para la prevención del ACV y de la embolia sistémica, y redujo significativamente el riesgo de hemorragia grave respecto de la warfarina en dosis adecuada. El objetivo de este estudio fue determinar la rentabilidad (relación costo-efectividad) del edoxabán para la prevención del ACV y del embolismo sistémico (ES) en pacientes adultos con FANV y uno o más factores de riesgo en España.

Pacientes y métodos

Se analizó una muestra similar a la del estudio ENGAGE AF-TIMI 48, o sea pacientes con FANV, con riesgo moderado a alto de ACV ($\text{CHADS}_2 \geq 2$). El 62.29% eran varones y la edad promedio fue de 71 años. Debido a que el acenocumarol es el AVK más utilizado en España, para los análisis se asumió que este agente tiene eficacia y seguridad similares a las de la warfarina. Se calculó la razón de costo-efectividad incremental del edoxabán frente a los AVK y se mostró el costo adicional del edoxabán para lograr un año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Los datos se analizaron desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud; se consideran los costos directos médicos en euros de 2017. El horizonte temporal se extendió a toda la vida del paciente. Se aplicó el modelo farmacoeconómico de Markov para pacientes con FANV y riesgo moderado a alto de ACV, en distintas situaciones clínicas (estados de salud) asociadas con utilización de recursos y consecuencias clínicas específicas. La transición entre estados y sus consecuencias clínicas y económicas se evaluaron en ciclos mensuales. Los pacientes pasan de estados más leves a estados más graves, según su evolución, y la probabilidad deriva de los resultados clínicos de los tratamientos. Los criterios de valoración

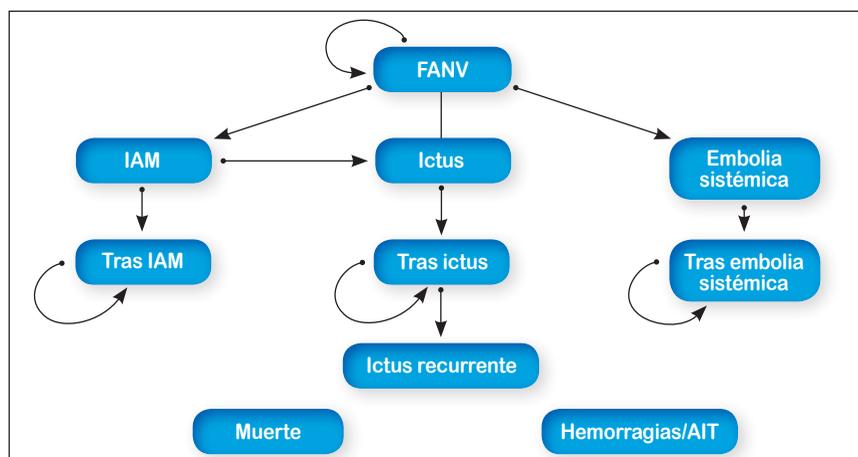


Figura 1. Estructura gráfica del modelo.

AIT, ataque isquémico transitorio; FANV, fibrilación auricular no valvular; IAM, infarto agudo de miocardio.

fueron ACV hemorrágico o isquémico, ES e infarto agudo de miocardio (IAM). También se consideraron las hemorragias (intracraneales, graves no intracraneales y no graves clínicamente relevantes) y los accidentes isquémicos transitorios. Los datos clínicos para el modelo se obtuvieron principalmente del estudio de fase III ENGAGE AF-TIMI 48 o de la evidencia científica disponible. La probabilidad de recurrencia, luego de un primer ACV se estimó en 0.25% para el ACV isquémico y en 0.26% para ACV hemorrágico, mientras que luego de un IAM, la probabilidad mensual de presentar ACV se consideró del 0.44%. Se analizaron los riesgos de mortalidad por cualquier causa, mortalidad por eventos agudos y mortalidad luego de un evento anterior. Se analizaron la calidad de vida y la pérdida de utilidad como consecuencia de las complicaciones, a partir de la evidencia bibliográfica. Para los pacientes tratados con AVK se asumió una ligera pérdida de calidad de vida y una pérdida de utilidad de 0.012.

Se consideraron los costos relacionados con el tratamiento farmacológico diario con edoxabán (60 mg) y acenocumarol (2.75 mg/día): 2.58 y 0.07 euros, respectivamente. Para la monitorización regular del RIN se consideró que el 50% de las determinaciones se realizan en el ámbito hospitalario y el otro 50%, en forma ambulatoria; se aplicaron los costos correspondientes (20.15 euros y 30.89 euros para las valoraciones intrahospitalarias y ambulatorias, respectivamente). Se incluyó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante la técnica de simulación de Monte-Carlo de segundo orden (cohorte hipotética de 1000 pacientes; Figura 1). Los resultados del análisis se expresaron mediante modelo de rentabilidad, donde cada punto corresponde a una simulación según los parámetros y las distribuciones estipulados, y la curva de aceptabilidad. Se realizaron otros análisis de sensibilidad en relación con distintos escenarios.

Resultados y conclusión

Los análisis mostraron mayor efectividad para el edoxabán (0.34 AVAC y 0.30 años de vida ganados [AVG] respecto de los AVK), derivada de las menores incidencias de ACV y de hemorragia (intracraneales y extracraneales), ES e IAM. El edoxabán provocó un costo adicional de 3916 euros, como consecuencia de su mayor costo farmacológico, parcialmente compensado por los costos más bajos de la monitorización y del tratamiento de eventos y complicaciones, por su menor incidencia. El análisis de rentabilidad incremental mostró un costo adicional por AVAC ganado con el edoxabán, respecto al de los AVK, de 11 518 euros, por debajo del umbral comúnmente aceptado como eficiente (25 000 a 30 000 euros/AVAC). Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, representados en el plano de rentabilidad y la curva de aceptabilidad, mostraron que, para el 73% al 81% de las simulaciones, el edoxabán resultó rentable. La rentabilidad también se demostró en otros escenarios clínicos. El edoxabán fue rentable luego de entre 3 y 5 años de tratamiento (2 a 3 años para los pacientes con CHADS₂ ≥ 3, y 6 a 9 años para aquellos con tiempo en rango terapéutico ≥ 60%).

Los hallazgos indican que el edoxabán es rentable, con 0.34 AVAC adicionales en comparación con el uso de acenocumarol. En los análisis de sensibilidad se confirmó la fortaleza de los resultados. Por lo tanto, el edoxabán es una alternativa rentable, en comparación con el acenocumarol, para la prevención del ACV y el ES en pacientes con FANV en España.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicosalud.com

RACIONALIDAD DEL EDOXABÁN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR Y LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES



Dr. Fernando Di Tommaso

Médico cardiólogo, especialista en electrofisiología cardíaca.
Jefe de la Unidad Coronaria, Hospital Bernardino Rivadavia;
Jefe del Servicio de Electrofisiología, Clínica Provincial,
Merlo, Argentina.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, y una de las causas habituales de consulta en la práctica médica. Representa una de las afecciones con mayor número de casos en el mundo, con una prevalencia del 0.5% al 2% a nivel poblacional. La FA se asocia con enfermedad cardiovascular y extracardíaca en la gran mayoría de los casos, lo que genera aumento en la morbimortalidad. Su presencia incrementa la tasa de infarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV) y demencia, y duplica la mortalidad, independientemente del sexo.

Sin dudas, el ACV es la complicación más temida de la FA, sea paroxística, persistente o permanente. Su prevención se logra con una evaluación del riesgo tromboembólico por medio de distintos puntajes de riesgo, de los cuales el más utilizado es el CHA₂DS₂VASc, con el objetivo de definir el inicio de la terapia antitrombótica y prevenir estos eventos.

Hace aproximadamente tres décadas, la terapia antitrombótica se inició con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, como el acenocumarol o la warfarina, pero en los últimos años se incorporó una nueva generación de anticoagulantes orales. Estos tienen acción directa sobre la trombina, como el dabigatrán, o sobre el factor Xa, como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, el último en ser incorporado al mercado.

En las últimas guías de tratamiento de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología, se ve reflejada la predilección de iniciar la terapia anticoagulante con cualquiera de los anticoagulantes directos, sobre los antagonistas de la vitamina K. Esto sucede luego de muchos años de comparación entre eficacia y seguridad de los “viejos” con los “nuevos” anticoagulantes. Antes de llegar a esto, fueron los países desarrollados, como Canadá, los primeros que mostraron su preferencia sobre los anticoagulantes directos, no solo por ser más seguros y efectivos, sino por otros beneficios, como mayor adhesión al tratamiento, mejor tolerancia, mayor preferencia de los pacientes, entre otros factores.

En este estudio sobre la rentabilidad del edoxabán en la prevención de eventos tromboembólicos en España, publicado en mayo de 2019, se analizó una población similar a la del ENGAGE AF-TIMI 48, con FA no valvular con puntaje CHADS₂ ≥ 2. Más del 60% eran hombres, con una edad promedio de 71 años. Se calculó la razón de costo-efectividad incremental del edoxabán frente a los dicumarínicos, y se mostró el costo adicional de este fármaco para lograr un año de vida ajustado por calidad. Se aplicó un modelo farmacoeconómico de Markov, con la que se intenta simular de una manera más realista lo que ocurre en el proceso de la enfermedad. Se realizó una evaluación mensual de la evolución de la FA y sus consecuencias clínicas y económicas. Los criterios de valoración fueron ACV hemorrágico o isquémico, embolias sistémicas, infarto agudo de miocardio, además de hemorragias y ataques isquémicos transitorios. Se consideraron los costos del tratamiento farmacológico con edoxabán o dicumarínicos, y los de los controles hematológicos.

Los resultados mostraron mayor efectividad para el edoxabán en comparación con los antagonistas de la vitamina K, con menor incidencia de ACV, hemorragias, embolias sistémicas e infarto de miocardio. El edoxabán provocó un costo adicional de 3916 euros, como consecuencia de su mayor costo inicial, compensado en parte por costos más bajos de los controles hematológicos y del tratamiento de menos eventos y complicaciones. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron que el edoxabán resultó rentable, luego de entre 3 y 5 años de tratamiento. Por lo tanto, el edoxabán es una alternativa rentable en comparación con los dicumarínicos, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en España.

Tabla 1. Análisis de costo-efectividad incremental. Costo adicional por AVAC ganado con el edoxabán respecto de los dicumarínicos de 11 518 euros, por debajo del umbral aceptado como eficiente (25 000-30 000 euros/AVAC).

	Edoxabán	AVK	Diferencia
Costo total (en euros)	19 163	15 247	3916
Costos farmacológicos	9005	642	8363
Costos de monitorización	3	3192	-3189
Costo del tratamiento de eventos y complicaciones	10 155	11 413	-1258
AVAC	6.99	6.65	0.34
AVG (años)	9.7	9.4	0.3
RCEI (euros/AVAC)			11 518
RCEI (euros/AVG)			13 053

AVAC, años de vida ajustados por calidad; AVG, años de vida ganados; AVK, antagonistas de la vitamina K; RCEI, razón de costo-efectividad incremental.

Fuente: Revista Española de Cardiología 72(5):398-406, May 2019.

Se debe recordar que el resultado de este estudio realizado en España, puede no ser aplicable a otros países, como la Argentina. En nuestro medio, el costo elevado de la terapia con anticoagulantes directos hace que su uso dependa del grado de cobertura de salud, por lo que un alto porcentaje de pacientes con indicación de anticoagulación reciben la alternativa “económica”. En Latinoamérica, la gran mayoría de los países no cuentan con una cobertura universal en salud, la cual se divide en tres grupos: los primeros, que recurren a los servicios públicos de salud; los segundos, personas empleadas con seguro social o atención en entidades prestadoras/promotoras de salud; y el tercero, personas de ingreso económico elevado que acuden a los seguros privados.

En nuestro país, un número alto de pacientes con FA se atiende en hospitales públicos, con una cobertura parcial en función de los anticoagulantes disponibles, lo que hace que la indicación de profilaxis tromboembólica en la FA con anticoagulantes directos se vea limitada por el costo, el ingreso económico y la posibilidad de inclusión en los seguros. Estos aspectos son tomados en cuenta por los sistemas de salud al sustentar su elección en los estudios de rentabilidad.

En cuanto a los estudios de la relación costo-efectividad en Latinoamérica de anticoagulantes directos, en comparación con los antagonistas de la vitamina K, los datos disponibles son escasos. Se han llevado a cabo evaluaciones económicas en escenarios específicos de diversos países de la región, que han mostrado mejor relación costo-efectividad a favor de los anticoagulantes directos. Perú, Venezuela, Colombia, Brasil, Ecuador y Argentina son algunos de los países donde se llevaron a cabo, algunos con resultados dispares. Posiblemente la metodología utilizada sea la causa de no arribar a resultados concluyentes.

Por último, es importante resaltar la necesidad de realizar estudios de costo-efectividad en la región, en los que se debe considerar el contexto social y económico de cada país, con el fin de lograr una mejor disponibilidad de anticoagulación adecuada y satisfactoria en los pacientes con FA no valvular y riesgo tromboembólico moderado a alto.

Bibliografía

- Atun R, Monteiro de Andrade L, Almeida G, Cotlear D, Dmytraczenko T, Frenz P, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. *Lancet* 385(9974):1230-1247, 2015.
- Campillo-Artero C, Ortún V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. *Rev Esp Cardiol* 69(4):370-373, 2016.
- Giorgi M, Caroli C, Giglio N, Micone P, Aiello E, Vulcano C, et al. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Econ Rev* 5(1):52, 2015.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 42(5):373-498, 2021.
- Lekuona I, Anguita M, Zamorano J, Rodríguez J, Barja de Soroa P, Pérez-Alcántara F. ¿El uso de edoxabán sería coste-efectivo para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España? *Rev Esp Cardiol* 72(5):398-406, 2019.
- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farmacia Hospitalaria* 24(4):241-247, 2000.
- Weitz JI, Semchuk W, Turpie A, Fisher W, Kong C, Ciaccia A, Cairns J. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther* 37(11):2506-2514.e4, 2015.

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC, Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), junio 2023. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.