

Prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular

Comentario Crítico

Dr. Gastón Albina

MITAD DE DOSIS O DOSIS TOTAL DE EDOXABÁN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

El análisis que compara las dos dosis de edoxabán del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 podría ser de gran ayuda para la selección del tratamiento óptimo en cada paciente en particular, debido a la eficacia y seguridad de ambas dosis.

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) representan el tratamiento de elección para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA), sobre la base de los resultados de 4 estudios clínicos aleatorizados de fase III. Si bien en estos trabajos el tratamiento con ACOD se asoció con eficacia similar (o superior) en términos de la prevención del ACV, el riesgo de hemorragia grave, incluido sangrado intracraneal y sangrado fatal, fue más bajo en comparación con el uso de warfarina. En consecuencia, las guías vigentes recomiendan el uso de ACOD, en vez de warfarina, para la prevención del ACV, en la mayoría de los pacientes con FA. Sin embargo, el riesgo inherente de sangrado, aunque menos frecuente con los ACOD respecto de los antagonistas de la vitamina K, podría afectar la morbilidad y la mortalidad de estos enfermos.

El temor al sangrado ha motivado un uso considerable de todos los ACOD en dosis más bajas que las indicadas, incluso sin evidencia científica que lo respalde. De hecho, no se dispone de ningún estudio clínico con apixabán o rivaroxabán en dosis reducida, en pacientes que no reúnan los criterios específicos para este esquema de administración.

En cambio, en el estudio *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)* se comparó el tratamiento con warfarina con la terapia con dos dosis de dabigatrán (150 mg dos veces por día y 110 mg dos veces por día, es decir con reducción del 27% de la dosis). Si bien el tratamiento con dosis altas fue más eficaz que la warfarina para la reducción del riesgo de ACV y de eventos embólicos sistémicos (EES), para un mismo riesgo de eventos de sangrado grave, el uso de dabigatrán en dosis de 110 mg dos veces por día fue similar en eficacia a la warfarina, pero se asoció con índice más bajo de sangrado grave.

En el estudio a doble ciego de fase III *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)*, los esquemas de tratamiento con dosis alta y dosis baja (50% de la dosis) de edoxabán no resultaron inferiores en eficacia a la warfarina para la prevención del ACV y los EES en pacientes con FA. Si bien los dos esquemas se asociaron con reducción del riesgo de sangrado grave y de mortalidad por causas cardiovasculares, el tratamiento con dosis baja se acompañó de riesgo 41% más alto de ACV isquémico, en comparación con la terapia con warfarina. Los resultados motivaron la aprobación del uso de edoxabán en dosis altas, no así en dosis bajas, para la prevención del ACV, en enfermos con FA.

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se aplicaron 3 mediciones predefinidas de evolución clínica neta (ECN), mediante la combinación de los criterios más relevantes de eficacia y seguridad. La ECN podría ser una mejor medición para las nuevas estrategias de tratamiento al considerar todas las variables clínicamente relevantes, y no solo los eventos de isquemia o de hemorragia por separado. El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos de la terapia con dosis baja y dosis alta de edoxabán (EDB y EDA, respectivamente) en términos de la ECN primaria, secundaria y terciaria.

Pacientes y métodos

Para el ENGAGE AF-TIMI 48 se incluyeron 21 105 pacientes con FA y riesgo moderado o alto de ACV, asignados a terapia con dosis baja (30 mg una vez por día o 15 mg diarios en pacientes seleccionados) y dosis alta de edoxabán (60 mg una vez por día, con reducción a 30 mg diarios en pacientes seleccionados) en términos de la ECN primaria, secundaria y terciaria. El criterio principal de valoración de eficacia fue el ACV y los EES, en tanto que el criterio principal de valoración de seguridad fue el sangrado grave. Las tres variables compuestas predefinidas de ECN fueron: 1) ACV, EES, sangrado grave o mortalidad por cualquier causa; 2) ACV discapacitante, sangrado con riesgo de vida o mortalidad por cualquier causa; y 3) ACV, EES, sangrado con riesgo de vida o mortalidad por cualquier causa. Los análisis se realizaron en la población con intención de tratamiento, con la consideración exclusiva de los grupos de terapia con EDB y EDA. El criterio de seguridad (sangrado) se analizó durante el tratamiento, es decir entre la administración de la primera dosis y +3 días después de la

última dosis o la última visita. El análisis de eficacia y de las variables de ECN, incluidos los componentes de sangrado, se realizó durante la totalidad del seguimiento. Los índices de eventos se expresan por cada 100 paciente/años; mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Evolución clínica asociada con EDB y EDA

El riesgo de eventos definitorios de la variable primaria de ECN (ACV o EES, sangrado grave o muerte) al cabo de una mediana de seguimiento de 2.8 años se redujo significativamente en el grupo de EDB, en comparación con el grupo de EDA (7.26%, en comparación con 8.01%; HR: 0.90; IC 95%: 0.84 a 0.98; $p = 0.014$). No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento para la variable de ECN secundaria o la variable de ECN terciaria. En coincidencia con los resultados para el criterio principal de valoración del ENGAGE AF-TIMI 48 (efectos del edoxabán y la warfarina), los pacientes asignados a EDB, respecto de EDA, tuvieron riesgo significativamente más alto del criterio principal de valoración de ACV o EES (2.04% en comparación con 1.56%; HR: 1.31; IC 95%: 1.12 a 1.52; $p < 0.001$). La diferencia fue esencialmente atribuible al 43% de aumento del riesgo de ACV isquémicos (1.77% respecto de 1.24%; HR: 1.43; IC 95%: 1.21 a 1.69; $p < 0.001$) en el grupo de EDB. De igual manera, el riesgo de cualquier tipo de ACV (1.92% en comparación con 1.48%; HR: 1.3; IC 95%: 1.11 a 1.52; $p = 0.001$) y de EES (0.15% respecto de 0.08%; HR: 1.92; IC 95%: 1.03 a 3.59; $p = 0.040$) fue significativamente más alto con el uso de EDB que con el tratamiento con EDA. En cambio, el riesgo de ACV discapacitante y de ACV fatal fue similar en los dos grupos de tratamiento (0.81% respecto de 0.69%; HR: 1.18; IC 95%: 0.94 a 1.49; $p = 0.16$). Los riesgos de sangrado grave (1.82% respecto de 2.87%; HR: 0.64; IC 95%: 0.55 a 0.74; $p < 0.001$), de hemorragia intracraneal (0.25% en comparación con 0.38%; HR: 0.65; IC 95%: 0.44 a 0.97; $p = 0.035$), de sangrado grave gastrointestinal (0.87% en comparación con 1.53%; HR: 0.57; IC 95%: 0.46 a 0.70; $p < 0.0001$) y de sangrado fatal o sangrado con riesgo de vida (0.38% en comparación con 0.62%; HR: 0.61; IC 95%: 0.44 a 0.84; $p = 0.002$) fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron EDB que en los tratados con EDA.

Análisis por subgrupos según el uso de EDB y EDA

No se observaron interacciones significativas para la variable de ECN primaria en los 16 subgrupos predefinidos de pacientes. Sin embargo, en sujetos con antecedente de enfermedad maligna ($n = 914$; 6.5%), la frecuencia de la variable de ECN secundaria o terciaria fue significativamente inferior en el grupo de EDB, en comparación con el grupo de EDA, una diferencia que no se observó entre los pacientes sin antecedente de enfermedad maligna. La reducción del riesgo de ACV y de EES con el uso de EDA, respecto de EDB, fue concordante en todos los subgrupos investigados de pacientes. En cambio, no se observaron interacciones significativas para ningún subgrupo de enfermos, en relación con la reducción significativa del riesgo de sangrado grave con EDB, respecto de EDA.

Efecto de la reducción de la dosis sobre la evolución de los pacientes

El 25% de los pacientes calificaron para la reducción de la dosis, según lo especificado en el protocolo. Los participantes que recibieron EDB (15 mg), respecto de EDA (30 mg), presentaron riesgos aún más bajos de ACV hemorrágico y de hemorragia intracraneal, en comparación con las reducciones del riesgo registradas en pacientes que no recibieron dosis reducidas de edoxabán (30 mg respecto de 60 mg). No se encontraron interacciones significativas entre el estado de reducción de dosis y los restantes criterios de valoración, entre ellos los ACV, otros eventos de hemorragia y las variables de ECN.

Conclusión

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, la variable de ECN primaria se redujo con el uso de dosis baja, respecto de dosis alta, de edoxabán. En cambio, las variables de ECN secundaria y terciaria fueron similares con los dos esquemas. Los resultados podrían ser de gran ayuda para la selección del tratamiento óptimo, en cada paciente en particular. Cabe destacar, sin embargo, que el esquema aprobado de dosis alta sigue siendo el preferido para la prevención del ACV, en pacientes con FA.

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

ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR: EL DELICADO EQUILIBRIO ENTRE EFICACIA Y SEGURIDAD



Dr. Gastón Albina

Subjefe del Servicio de Arritmias y Electrofisiología,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).
Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología;
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La fibrilación auricular (FA) quintuplica el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular (ACV). El 60% de los pacientes que presentan un ACV en el contexto de FA mueren o quedan con una discapacidad grave y el 40% de los sujetos con FA muestran lesiones isquémicas cerebrales silentes en la resonancia magnética cerebral. Por estos motivos, es importante identificar a los pacientes con FA y, entre ellos, los candidatos a anticoagulación basados en el puntaje CHADS-VASc. Es muy amplia la literatura que pone de manifiesto el beneficio de la anticoagulación en el delicado equilibrio entre ACV isquémico y hemorragia grave en los pacientes con un puntaje mayor o igual a 2. Está menos claro ese beneficio en individuos con puntaje de 1, o de 0 con FA permanente, como también en aquellos que presentan una reducción significativa de la carga de FA con el tratamiento farmacológico o la ablación de venas pulmonares.

Llevamos más de 10 años indicando anticoagulantes orales directos (ACOD) y todos ellos han demostrado tener un buen perfil de eficacia y seguridad, sin necesidad del monitoreo mensual. Facilitaron el abordaje del paciente con FA e indicación de anticoagulación. No es necesario monitorear la anticoagulación, y los análisis convencionales de tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT) no son representativos del nivel de anticoagulación. Sin embargo, el temor a la hemorragia grave sigue estando presente tanto en el médico como en el paciente. En el registro GARFIELD, por ejemplo, el 23% de la población recibía una dosis no testada en los ensayos aleatorizados. Tal vez la utilización de dosis bajas “*off level*” se deba a que los pacientes de la vida real están más enfermos y frágiles, o exclusivamente al temor del médico de causar una hemorragia. En varios registros la utilización de dosis inferiores a las recomendadas se asoció con mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos y mortalidad total.¹

En el artículo de Steffel y col.² realizaron un análisis del estudio ENGAGE AF-TIMI 48,³ comparando la dosis alta de edoxabán con la dosis baja (60 vs. 30 mg) solo en la población en tratamiento. Ambas dosis redujeron significativamente el ACV hemorrágico y otros tipos de sangrado intracraneal. La dosis alta fue superior a la warfarina para prevenir el ACV isquémico y el embolismo sistémico en los pacientes que nunca habían recibido warfarina, y similar en aquellos que ya la estaban recibiendo. La dosis baja demostró no inferioridad en los individuos que no recibían warfarina, pero fue inferior en aquellos que sí la recibían. Es por este motivo que la dosis aprobada para prevención de ACV en la FA no valvular fue la de 60 mg una vez al día, reservando la de 30 mg para los pacientes con menos de 60 kg o con depuración de entre 30 y 50 ml/min, o que reciben tratamiento concomitante con verapamilo, dronedarona o quinidina (por interferir en el metabolismo). La dosis baja de edoxabán, al ser más segura, redujo también la mortalidad por todas las causas. En este nuevo análisis se plantea la posibilidad de que la dosis baja de edoxabán podría ser beneficiosa en pacientes con mayor riesgo de hemorragia y se observó, comparando ambas dosis, que los pacientes con dosis alta tienen significativamente menos incidencia de ACV, pero sin diferencias significativas en la incidencia de ACV fatal y discapacitante. Con la dosis baja hay significativamente menos hemorragias graves, intracraneales y fatales. El criterio de valoración combinado de ACV, sangrado grave o muerte fue significativamente menor con la dosis baja, en comparación con la alta. Estos hallazgos son similares incluso en la población que redujo la dosis por protocolo (25% del total de los pacientes).

Solo en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 y en el RE-LY⁴ se testearon en forma aleatorizada dos dosis de anticoagulante. Aunque no se realizó un análisis comparando las dos dosis de dabigatrán entre sí, los hallazgos parecen ser similares a los del reciente análisis con edoxabán. La dosis baja de edoxabán aparece como una alternativa para las poblaciones con mayor riesgo de hemorragia que no cumplen criterios por protocolo de reducción de dosis, aunque todavía no fue aprobada. Este análisis está en consonancia con las nuevas líneas de investigación en el tratamiento

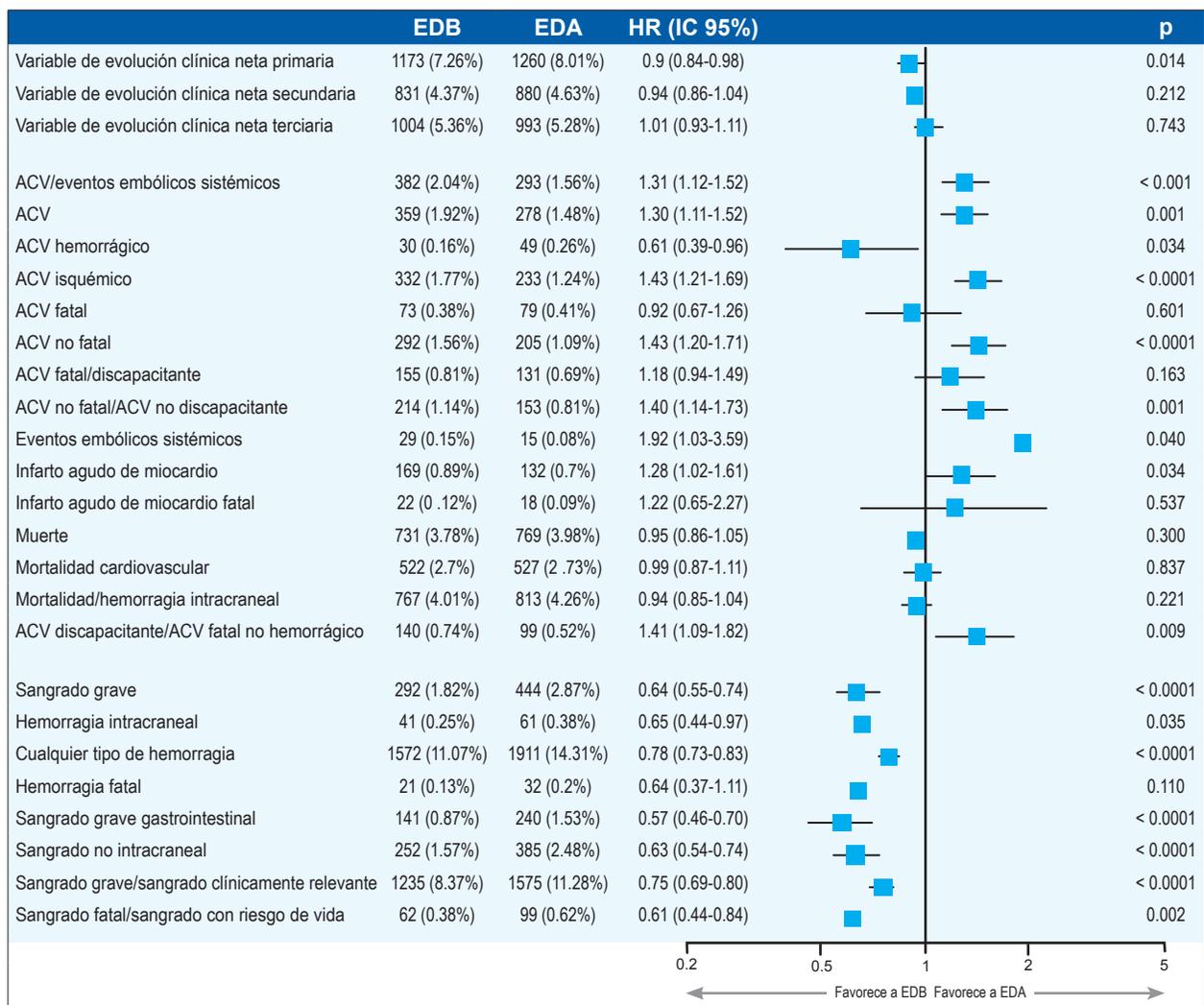


Figura 1. Evolución clínica con dosis baja y dosis alta de edoxabán.²

Análisis de evolución clínica neta y criterios de valoración de eficacia para la totalidad del seguimiento del estudio en la población con intención de tratamiento modificada (PITm) con la exclusión de los sujetos que no recibieron ningún tratamiento durante el estudio. Análisis de los criterios de valoración de la seguridad en la PITm con la exclusión de los individuos que no recibieron ningún tratamiento del estudio.

HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; EDB, edoxabán en dosis bajas; EDA, edoxabán en dosis altas.

de la FA que buscan una anticoagulación más segura. En este sentido, se está trabajando en la inhibición del factor XI de la cascada de la coagulación, y un estudio de fase II (PACIFIC AF)⁵ demostró que el asundexián es un fármaco seguro en los pacientes con FA no valvular, con menos hemorragia grave, en la comparación aleatorizada con apixabán. Más recientemente se comenzó a barajar el concepto de la anticoagulación intermitente “*pill in the pocket*”, en función de episodios detectados por el paciente o por los dispositivos inteligentes en individuos seleccionados.

Bibliografía

1. Wu X, Hu L, Liu J, Gu Q. Off label underdosing or overdosing of non vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Front Cardiovasc Med* 8:724301, 2021.
2. Steffel J, Ruff C, Yin O, Braunwald E, Park JG, Murphy S, et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 77:1197-207, 2021.
3. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murphy S, Wiviott S, Halperin J, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369:2093-2104, 2013.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139-1151, 2009.
5. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox K, Oldgren J, Schuyler Jones W, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 399(10333): 1383-1390, 2022.

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), abril 2023. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.