

Serie

Tratamiento de la Fibrilación Auricular no Valvular

Anticoagulantes Orales Directos en la Fibrilación Auricular: Importancia del Intervalo entre las Dosis

PLoS One
18(3):1-13, Mar 2023

Comentario crítico
Dr. Marcelo Trivi



Anticoagulantes Orales Directos en la Fibrilación Auricular: Importancia del Intervalo entre las Dosis

Se demuestra que, en pacientes con fibrilación auricular, la adherencia a cada anticoagulante oral directo es elevada y similar, de manera independiente del intervalo entre las dosis. La baja adherencia se asocia con evolución clínica desfavorable, sea cual fuere el esquema de dosificación.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) se asocia con 5 veces más riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, de modo que en los pacientes con FA y riesgo aumentado de ACV se recomienda la anticoagulación.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD), son agentes preferidos a la warfarina debido a que no requieren monitorización terapéutica y a que se asocian con riesgo reducido de sangrado. Sin embargo, en pacientes con mala adherencia al tratamiento, los ACOD podrían ser más dañinos porque la vida media de estos agentes en plasma es más corta que la de la warfarina.

La adherencia a los ACOD podría depender de otros factores, entre ellos los efectos adversos específicos, el tamaño de los comprimidos, las interacciones con otros fármacos y el estado socioeducativo. Además, tienen vida media corta y el cociente entre la concentración máxima y mínima es más bajo para los agentes que deben administrarse dos veces por día, de modo que la cobertura terapéutica con los ACOD que se ingieren dos veces por día podría ser superior a la de los que se usan una vez por día, en pacientes con escasa adherencia.

El objetivo de este estudio fue comparar la adherencia a apixabán y dabigatrán, que se indican dos veces por día, con la de edoxabán o rivaroxabán (edox/riva), que se usan una vez por día; se analizaron estos patrones de dosificación sobre la evolución clínica en pacientes con FA.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo de observación se realizó con datos proporcionados por el *Korean National Health Insurance Service* (NHIS), el cual aporta datos para las características clínicas y demográficas de la población de Corea. Se reclutaron pacientes con un primer diagnóstico de FA no valvular entre enero de 2016 y diciembre de 2017 que iniciaron tratamiento con ACOD, incluidos apixabán, dabigatrán y edox/riva. Las dosis estándar fueron de 5 mg para el apixabán

y de 150 mg para el dabigatrán dos veces por día, y de 60 mg para el edoxabán y de 20 mg para el rivaroxabán una vez por día. Las dosis bajas fueron de 2.5 mg para el apixabán y de 110 mg para el dabigatrán dos veces por día, y de 30 mg para el edoxabán y 15 mg para el rivaroxabán, una vez por día. Los pacientes fueron seguidos hasta finales de diciembre de 2019.

La adherencia se evaluó por medio del porcentaje de días con cobertura (PDC) en pacientes que mantuvieron el mismo ACOD. Los participantes con PDC $\geq 80\%$ y PDC $< 80\%$ integraron los grupos de adherencia alta y baja, respectivamente. La adherencia específica temporal para cada ACOD se valoró a los 6 y 12 meses y a los 2 y 3 años.

El riesgo de ACV en pacientes con FA se calculó con el puntaje CHA₂DS₂-VASc. Se analizaron 4 variables clínicas: ACV, infarto agudo de miocardio (IAM), mortalidad por cualquier causa y el parámetro integrado por ACV, IAM y mortalidad por cualquier causa. Las variables continuas y categóricas se compararon con pruebas de la *t* y análisis de varianza, y de chi cuadrado o de Fisher, respectivamente.

Se comparó la evolución adversa en cada grupo; las diferencias se expresaron como *hazard ratios* (HR) ajustados y sin ajuste, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), por medio de modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox, en cada población luego de la aplicación de puntajes de propensión. Los índices de incidencia para cada variable de valoración se expresan por cada 100 años-persona de seguimiento; la incidencia acumulada de eventos, según la adherencia a los ACOD, se determinó con curvas de Kaplan-Meier y se comparó con pruebas de orden logarítmico. Los análisis de riesgos competitivos se realizaron con modelo de Fine y Gray, el cual no mostró diferencias significativas en el análisis de riesgo, en comparación con los modelos proporcionales de Cox.

Los pacientes con brecha de más de 60 días en el suministro de fármacos y aquellos que cambiaron de anticoagulantes fueron excluidos de los análisis.

Resultados

Se analizó un total de 33 515 pacientes. Luego de aplicar puntajes de propensión, las características de los sujetos en cada cohorte estuvieron bien equilibradas.

El porcentaje de pacientes con adherencia alta a los ACOD (PDC \geq 80%) fue del 95% durante la totalidad del período de estudio. El porcentaje específico por tiempo de pacientes con adherencia elevada no difirió significativamente entre aquellos tratados con ACOD que se administran dos veces o una vez por día. Los PDC fueron de 96.1 a los 6 meses, de 96.3 al año, de 96.3 a los 2 años y de 96.3 a los 3 años ($p = 0.01$ entre las valoraciones de los 6 y 12 meses; p no significativa para los restantes intervalos); los índices no difirieron de manera significativa según el esquema de dosificación de los ACOD. El PDC promedio fue más elevado en los pacientes tratados con apixabán, intermedio para aquellos que recibían edox/riva y más bajo entre los participantes tratados con dabigatrán, en todos los momentos de valoración.

Adherencia a cada ACOD y evolución clínica

La duración promedio del seguimiento fue de 1.7 años. El índice de incidencia del parámetro combinado de ACV, IAM y mortalidad fue de 7.1 (IC 95%: 6.9 a 7.3) por cada 100 personas-año. La incidencia acumulada de ACV, IAM, mortalidad y del parámetro combinado fue más alta entre los pacientes con adherencia baja a los ACOD, en comparación con aquellos con adherencia alta al tratamiento ($p < 0.001$ para cada criterio de evolución).

Los pacientes con baja adherencia a cada uno de los ACOD presentaron HR más altos para cada criterio evolutivo, en comparación con los individuos con adherencia elevada, en cada población luego de aplicar puntajes de propensión. Sin embargo, el riesgo de IAM entre los pacientes tratados con dabigatrán no difirió de manera significativa entre los sujetos con adherencia alta o baja ($p = 0.292$). La incidencia de cada parámetro evolutivo fue similar entre los pacientes de cada grupo tratados con esquemas de dosificación de 1 o 2 veces por día, con adherencia alta o baja a los ACOD. No obstante, el riesgo del parámetro combinado de valoración en participantes con adherencia baja a dabigatrán fue más bajo que el de los pacientes con adherencia baja a apixabán (HR ajustado de 0.69,

IC 95%: 0.51 a 0.94; $p = 0.018$). El riesgo de ACV de los pacientes con adherencia alta a apixabán fue más bajo que el de los sujetos con adherencia alta a ACOD que se usan una vez por día (HR ajustado de 0.80, IC 95%: 0.71 a 0.89; $p < 0.001$) o a dabigatrán (HR ajustado de 0.85, IC 95%: 0.73 a 0.99; $p = 0.036$).

Análisis de sensibilidad y análisis por subgrupos

El HR para el criterio combinado de valoración en pacientes con adherencia baja a cada ACOD fue más alto que el de los individuos con adherencia alta en las poblaciones separadas por puntajes de propensión, para los períodos de seguimiento a 1, 2 y 3 años ($p < 0.001$ para todas las variables). Igualmente, los pacientes con adherencia baja a cada ACOD presentaron riesgo más alto del criterio combinado de valoración, en comparación con el de los sujetos con adherencia alta, cuando se permitió una brecha en el índice de suministro de fármacos de 30 días o menos (HR ajustado de 7.40, IC 95%: 6.09 a 9.00; $p < 0.001$) y \leq 180 días (HR ajustado de 3.81, IC 95%: 3.53 a 4.11; $p < 0.001$).

El riesgo del parámetro combinado de valoración fue significativamente más alto en los pacientes con adherencia baja a los ACOD, respecto de aquellos con adherencia alta, en los análisis por subgrupos según la edad; el sexo; la presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, IAM, ACV, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica; el puntaje del CHA₂DS₂-VASC; la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, y la dosificación de los ACOD ($p < 0.001$ para todos los subgrupos).

Conclusión

En este estudio se analizó la adherencia a apixabán y dabigatrán que se administran dos veces por día, respecto de edoxabán o rivaroxabán, en esquema de dosificación de una vez por día, en pacientes con FA. Se observaron índices altos de adherencia a los dos tipos de ACOD. Los pacientes con adherencia baja al tratamiento presentaron peor evolución clínica, de manera independiente de la frecuencia de dosificación. Por lo tanto, se requiere educación individualizada y un control cuidadoso de los patrones de adherencia y de los efectos adversos, con el propósito de mejorar los índices de adherencia y la evolución clínica.

Título original: Adherence and Clinical Outcomes for Twice-daily versus Once-daily Dosing of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Is Dosing Frequency Important?

Autores: Hwang H, Sohn I, Jin E, Bae Y

Fuente: PLoS One 18(3):1-13, Mar 2023

Qué elegir entre los anticoagulantes directos: ¿una o dos dosis diarias?



Dr. Marcelo Trivi

Jefe de Medicina Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La aparición de los anticoagulantes directos (ACOD) ha generado una verdadera revolución en la prevención tromboembólica de la fibrilación auricular (FA). Del rol previamente incuestionable de los dicumarínicos, los ACOD han cambiado la preferencia de los médicos y los pacientes por estos medicamentos de mayor efectividad, seguridad y más fáciles de utilizar que los anti-vitamina K, aun asumiendo un costo mayor.

El nuevo dilema es cuál de los ACOD elegir entre los disponibles. En Argentina se cuenta con dabigatrán y apixabán, de 2 tomas diarias, y con rivaroxabán y edoxabán, de una toma diaria, este último de reciente aparición en nuestro medio. Los estudios prospectivos que cimentaron el uso de ACOD, con similar eficacia y menor riesgo de sangrado grave (en especial en el sistema nervioso central, el más temido), se hicieron todos comparados con dicumarínicos, principalmente warfarina, pero no hay estudios cabeza a cabeza entre los diferentes ACOD.

Los registros del “mundo real” que comparan los ACOD entre sí tienen el sesgo de la preferencia de los médicos por uno u otro según el paciente. Utilizando puntajes de propensión en registros de grandes dimensiones, se pueden llegar a comparar muestras parecidas, pero sin la rigurosidad de los estudios prospectivos aleatorizados.

Aun con estas limitaciones, los registros sugieren mayor seguridad entre los de 2 tomas diarias (en especial apixabán) y, como era de esperar, mayor adherencia entre los de una toma diaria. Los argumentos a favor de las 2 dosis diarias tienen que ver con la menor relación pico/valle, mientras que los de una toma diaria se basan en la mayor adherencia.

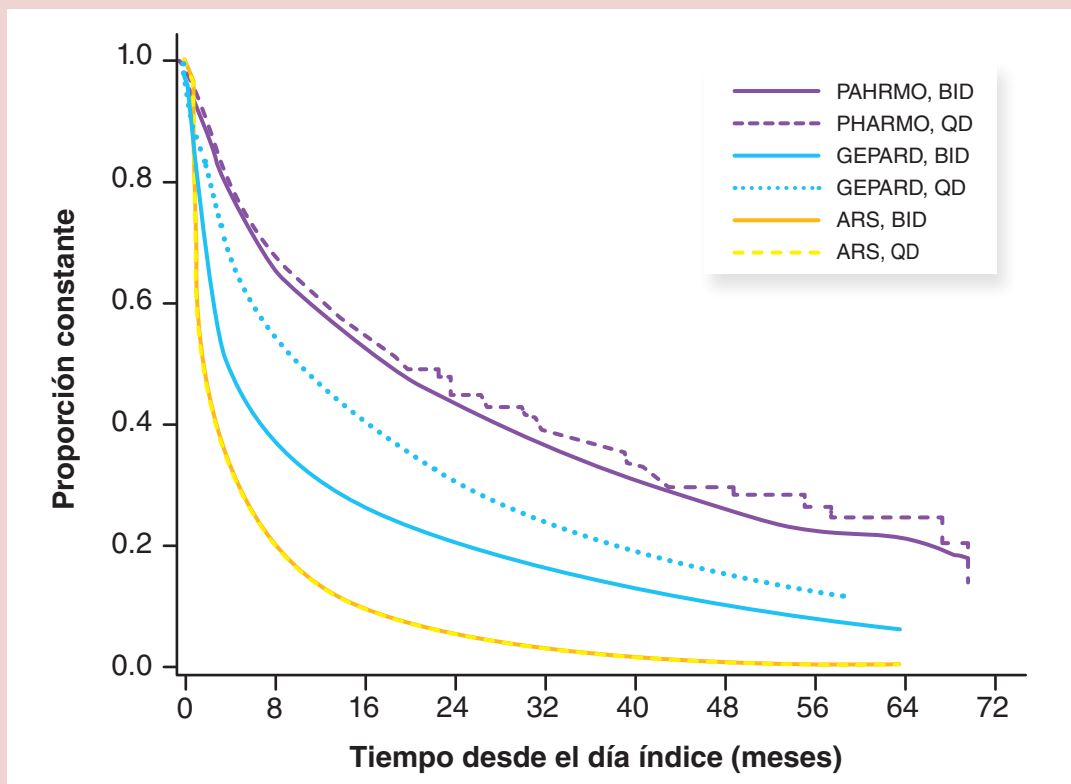


Figura 1. Adherencia a los ACOD en 2 dosis diarias (líneas continuas) o una dosis diaria (líneas punteadas). Las 2 líneas violetas superiores, que corresponden a un registro holandés, y las 2 líneas amarillas inferiores, que corresponden a uno italiano, están prácticamente superpuestas, lo que indica ausencia de diferencias en cuanto a la adherencia. En cambio, las líneas celestes intermedias, que corresponden a Alemania, muestran diferencias notorias, con mayor adherencia a la dosis única. Esto significa que la adherencia a una o 2 dosis de ACOD varía, aun entre países de Europa occidental.

ACOD, anticoagulantes orales directos; BID, dos veces al día; QD, una vez al día.
Fuente: Drugs Real World Outcomes 9(2):199-209, Jun 2022.

¿Cuán importante es la adherencia a los ACOD? Múltiples publicaciones, y también la relacionada con este comentario,¹ demuestran que la escasa adherencia es un factor de mal pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, en este registro de más de 30 000 pacientes proporcionado por el Instituto del Seguro Nacional de Salud de Corea (NHIS, *Korean National Health Insurance Service*), no hubo diferencias en cuanto a la adherencia entre una y 2 tomas diarias, con muy baja tasa de pacientes no adherentes. Con el 95% de adherencia es muy difícil demostrar los problemas de la falta de esta entre una y 2 dosis diarias.

Como bien señalan los autores, estos resultados podrían no ser generalizables a otras latitudes, como la nuestra. De hecho, Japón tiene más adherencia que Europa y Alemania más que EE.UU. Es de sospechar que en Latinoamérica y en Argentina, la adherencia a esta medicación no es tan buena. Así, en otro estudio similar² que involucró datos de Italia, Países Bajos y Alemania, se observó que en los dos primeros países no hubo diferencias en cuanto a la adherencia a los ACOD de una y 2 tomas diarias, pero sí claramente en Alemania (Figura 1). Esto indica que la adherencia a una o 2 dosis de ACOD varía incluso entre países de Europa occidental. Pero si bien la adherencia puede ser mayor con una toma diaria (argumento discutible), saltar una dosis puede ser más riesgoso cuando la medicación se toma diariamente, por el mayor tiempo de exposición al riesgo.

En nuestros propios registros en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA) (datos aún no publicados), sobre 2700 pacientes con FA no valvular hubo una preferencia clara hacia los ACOD por encima de los dicumarínicos (75% y 25%, respectivamente), y se repartieron en partes iguales entre aquellos de una o dos tomas diarias. Se prefirió una toma diaria entre los individuos más jóvenes (y de menor riesgo de sangrado) y dos tomas diarias entre los más frágiles (de más edad y mayor riesgo hemorrágico).

En resumen, la adherencia a los ACOD es un factor muy importante para este tratamiento, y esa adherencia puede depender o no de si el fármaco elegido sea de una o 2 tomas diarias según el medio. La elección del ACOD seguirá requiriendo de una decisión individual para cada paciente.

Bibliografía

1. Hwang H, Sohn I, Jin E, Bae Y. Adherence and clinical outcomes for twice-daily versus once-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Is dosing frequency important? *PLoS One* 18(3):1-13, Mar 2023.

2. Smits E, Andreotti F, Houben E, Crijns H, Haas S, Spentzouris G, et al. Adherence and persistence with once-daily vs twice-daily direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: real-world analyses from the Netherlands, Italy and Germany. *Drugs Real World Outcomes* 9:199-209, 2022.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2023. Colección Artículos Comentados (AC), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.