

Tromboembolismo y Anticoagulación

Vol. 1 - Nº 4 - Diciembre 2020

Dirección, Fuentes científicas3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - Edoxabán en el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso en Grupos de Pacientes con Diferentes Tipos de Cáncer: Resultados del Estudio *Hokusai VTE Cancer*
Mulder F, van Es N, Raskob G y colaboradores
Thrombosis Research. 2020;185:13-19.....4
- 2 - Costoefectividad del Edoxabán frente al Rivaroxabán para la Prevención del Evento Vascular Cerebral en Pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular en los EE.UU.
Miller JD, Ye X, Weintraub W y colaboradores
Clinico Economics and Outcomes Research. 2016;8:215-2265
- 3 - Anticoagulantes Orales Directos en la Prevención del Evento Vascular Cerebral en la Fibrilación Auricular: Efectos del Tratamiento y Dosis en Poblaciones Especiales
Stacy ZA, Richter SK
Therapeutics Advances in Cardiovascular Disease. 2018;12(9):247-2627

Originales

- 4 - Papel de los Anticoagulantes en el Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Guía ESC 2020
Hindricks G, Potpara T, Watkins C y colaboradores
European Heart Journal. 2020; ehaa612.....10
- 5 - Edoxabán en Pacientes con Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria con Colocación de *Stent*
Vranckx P, Lewalter T, Goette A y colaboradores
American Heart Journal. 2018;196:105-112 11
- Contacto directo 13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas 14



Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición



Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Rosa María Hermitte
Directora

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Carlos Camilo
Castrillón, Juan C. Chachques,
Luis A. Colombato (h), Sixto R.
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos
Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,
Roberto Elizalde, Miguel Falasco
(h), Germán Falke, Fernando R.
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan
Gagliardi, María E. Gómez del Río,
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lottersberger,
Olindo Martino†, Jorge Máspero,
Marcelo Melero, José M. Méndez
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Angel
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez,
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,
Investigación+Documentación S.A.:
Arias 2624 (C1429DXT)
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siic.salud.com

México, representante comercial:

**Grupo Percano de Editoras
Asociadas**
S.A de CV, Ciudad de México
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
redactaron los artículos originales. El editor
y el patrocinador no son responsables por
la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com

Colección

Temas Maestros

Serie

Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 1, Número 4,
Diciembre 2020

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review
Acta Cardiológica Sinica
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal of Cardiovascular Drugs
American Journal of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical Sciences
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal
Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología de México
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology
Atherosclerosis
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association
Journal
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
Diabetes Research and Clinical Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal Vascular Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine
Journal of Invasive Cardiology
Journal of Nuclear Cardiology
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Journal of Vascular Surgery
Journal of the American College of Cardiology (JACC)
JAMA
Journal of the American Society of Echocardiography
Journal of the Hong Kong College of Cardiology
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Polish Heart Journal
Postgraduate Medical Journal
Progress in Cardiovascular Diseases
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Cardiología (SAC)
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)
Revista Española de Cardiología
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social
Revista Mexicana de Angiología
Revista Mexicana de Cardiología
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica
Salud(i)Ciencia
Stroke
The Lancet
Thorax
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas

1 - Edoxabán en el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso en Grupos de Pacientes con Diferentes Tipos de Cáncer: Resultados del Estudio *Hokusai VTE Cancer*

Mulder F, van Es N, Raskob G y colaboradores

Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Science, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

[Edoxaban for Treatment of Venous Thromboembolism in Patient Groups with Different Types of Cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer Study]

Thrombosis Research 2020;185:13–19

El edoxabán tiene un perfil riesgo-beneficio similar al de la dalteparina en la mayoría de los grupos de cáncer. En aquellos con neoplasia gastrointestinal, el menor riesgo de tromboembolismo recurrente y las ventajas de la terapia oral deben sopesarse con el mayor riesgo de hemorragia grave.

En pacientes con cáncer, la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) varía del 3% al 15% por año. Las neoplasias gástrica y pancreática y el mieloma múltiple tienen las tasas más altas, seguidos del cáncer pulmonar, colorrectal y ginecológico. Además, varios tratamientos antineoplásicos aumentan el riesgo de TEV.

En estos enfermos, el tratamiento es un desafío debido a los riesgos de TEV recurrente y de hemorragia, que son mayores respecto de los pacientes sin cáncer. Asimismo, la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no se evaluaron previamente.

El estudio *Hokusai VTE Cancer* asignó aleatoriamente a 1050 pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas con embolia pulmonar (EP) o trombosis venosa profunda (TVP) proximal, sintomática o detectada incidentalmente, a edoxabán oral o dalteparina subcutánea. Se demostró la no inferioridad del edoxabán para el criterio principal de valoración (combinación de TEV recurrente o hemorragia mayor). En el análisis actual, los autores informan sobre los riesgos de TEV recurrente y hemorragia mayor en los grupos más grandes de pacientes con cáncer, incluidos en el *Hokusai VTE Cancer*. Este informe amplía los datos informados en el manuscrito principal.

Métodos

En el estudio *Hokusai VTE Cancer*, los pacientes adultos con cáncer activo y TVP proximal aguda o EP, sintomática o detectada de forma incidental, se

asignaron aleatoriamente a edoxabán 60 mg/día (o 30 mg en aquellos que cumplían los criterios para reducción de la dosis) luego de recibir HBPM durante al menos 5 días, o dalteparina. La duración mínima requerida del tratamiento fue de 6 meses, con recomendación de continuarlo hasta los 12 meses, si bien se dejó a criterio del médico tratante. El criterio principal de valoración fue la combinación de la primer recurrencia de TEV o hemorragia mayor. Los criterios secundarios fueron TEV recurrente y hemorragia, por separado. Se definió como TEV recurrente al nuevo diagnóstico de TVP o EP, sintomática o incidental, o EP mortal, incluida la muerte inexplicable para la cual no se pudo descartar EP.

Resultados

De 1050 pacientes inscritos, 1046 se incluyeron en el análisis de intención de tratar modificado. El tipo de cáncer fue gastrointestinal en el 29%, pulmonar en el 15%, urogenital en el 13%, mamario en el 12%, hematológico en el 11% y ginecológico en el 11%. La mediana de duración del tratamiento con edoxabán fue de 211 días, en comparación con 184 días con dalteparina ($p = 0.01$). Durante el período de 12 meses, el criterio principal ocurrió en el 12.8% de los pacientes que recibieron edoxabán y en 13.5% de los que recibieron dalteparina (*hazard ratio*: 0.97, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.70 a 1.36, $p = 0.006$ para la no inferioridad).

De los pacientes con cáncer gastrointestinal, el 53.1% tenía cáncer colorrectal, el 20.3% de páncreas, el 17.71% de esófago o gástrico y el 8.5%, hepatobiliar. La mayoría presentaba metástasis a distancia (67.5%) y recibió tratamiento oncológico en las 4 semanas previas a la aleatorización (71.5%).

El criterio principal de valoración ocurrió en el 19.4% de los pacientes asignados a edoxabán y en el 15.0% de los asignados a dalteparina (diferencia de riesgo: 4.4%, IC 95%: -4.1% a 12.8%). El TEV recurrente ocurrió en el 9.7% del grupo de edoxabán y en el 13.6% de los asignados a dalteparina (diferencia de riesgo: -3.9%, IC 95%: -11.1% a 3.4%). El riesgo de hemorragia mayor fue mayor con edoxabán (12.7%) que con dalteparina (3.6%) (diferencia de riesgo: 9.2%, IC 95%: 3.2 a 15.1). La mayoría de estos episodios hemorrágicos se produjeron en el tracto gastrointestinal (91%), de los cuales el 47% fueron hemorragias digestivas altas. En los primeros 6 meses el comportamiento fue similar.

De los pacientes con cáncer de pulmón, el 71.7% tenía metástasis a distancia y el 66.5% recibió tratamiento oncológico. Durante el período de 12 meses,



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

el criterio principal de valoración se produjo en el 10.4% de los pacientes en el grupo de edoxabán y en el 10.7% del grupo de dalteparina (diferencia de riesgo: -0.3%, IC 95%: -10.0% a 9.5%). Se produjo TEV recurrente en el 9.1% de los asignados a edoxabán y en el 10.7% de los asignados a dalteparina (diferencia de riesgo: -1.6%, IC 95%: -11.1% a 7.9%). Se produjo una hemorragia mayor en el 2.6% de los que recibieron edoxabán y en ninguno de los que recibió dalteparina (diferencia de riesgo: 2.6%, IC 95%: -2.3% a 7.5%). Ninguno de los episodios hemorrágicos mayores fue de origen pulmonar. En los primeros 6 meses el resultado fue comparable.

De los pacientes con cáncer urogenital, el 44.9% tenían cáncer de próstata, el 21.7% de vejiga, el 21.7% renal, el 10.9% testicular y el 3.6% de otros tipos. El 60.1% presentaba metástasis a distancia y el 65.9% recibía tratamiento oncológico. Durante el período de 12 meses, el criterio principal de valoración ocurrió en el 13.6% de los individuos asignados a edoxabán y en el 12.5% de los asignados a dalteparina (diferencia de riesgo: 1.1%, IC 95%: -10.1% a 12.4%). Se produjo TEV recurrente en el 9.1% de los pacientes tratados con edoxabán y en el 11.1% de los tratados con dalteparina (diferencia de riesgo: -2.0%, IC 95%: -12.1% a 8.0%). Se presentó una hemorragia mayor en el 4.6% de los pacientes del grupo de edoxabán y en el 1.4% de los del grupo de dalteparina (diferencia de riesgo: 3.2%, IC 95%: -4.0% a 10.3%). En los primeros 6 meses la distribución fue comparable entre los grupos.

De los pacientes con neoplasia mamaria, el 89.5% recibió tratamiento oncológico. El criterio principal de valoración ocurrió en el 3.1% de los que recibieron edoxabán y en el 11.7% de los que recibieron dalteparina (diferencia de riesgo: -8.6%, IC 95%: -19.3% a 2.2%). El TEV recurrente se produjo en el 3.1% de los pacientes tratados con edoxabán y en el 5.0% del grupo de dalteparina (diferencia de riesgo: -5.3%, IC 95%: -15.0% a 4.5%). No se produjo hemorragia mayor en ninguno de los pacientes tratados con edoxabán y la presentó el 3.3% de los que recibieron dalteparina (diferencia de riesgo: -5.3%, IC 95%: -9.5% a 2.8%). En los primeros 6 meses el resultado fue comparable.

De los pacientes con neoplasia hematológica, el 39.6% tenían linfoma, el 36.0% mieloma múltiple, el 17.1% leucemia y el 7.2% otros tipos de neoplasias. El 77.5% recibía tratamiento oncológico. El criterio principal de valoración ocurrió en el 8.9% de los pacientes del grupo de edoxabán y en el 10.9% del grupo de dalteparina (diferencia de riesgo: -2.0%, IC 95%: -13.1% a 9.1%). Se produjo TEV recurrente en el 3.6% de los tratados con edoxabán y en el 7.2% de los tratados con dalteparina (diferencia de riesgo: -3.7%, IC 95%: -13.9% a 6.5%). Hubo una hemorragia mayor en el 1.8% del grupo de edoxabán y en el 3.6% del grupo de dalteparina (diferencia de riesgo: -1.9%, IC 95%: 9.7% a 6.0%).

En el subgrupo de cáncer ginecológico, el 46.9% tenía cáncer de ovario, el 33.3% de endometrio, el 12.6% de cuello uterino, el 4.5% de vulva y 1.8% de

otros tipos. El 66.7% presentaba metástasis a distancia. El criterio principal de valoración ocurrió en el 10.4% y el 17.4% de los pacientes tratados con edoxabán y dalteparina, respectivamente (diferencia de riesgo: -7.0%, IC 95%: -19.8% a 5.7%). Se produjo TEV recurrente en el 6.3% de los tratados con edoxabán y en el 14.3% de los tratados con dalteparina (diferencia de riesgo: -8.0%, IC 95%: -21.0% a 4.8%). Se observó una hemorragia mayor en el 4.2% y el 3.2% de los tratados con edoxabán y dalteparina, respectivamente (diferencia de riesgo: 0.1%, IC 95%: -7.1% a 9.1%). Con edoxabán los dos episodios hemorrágicos principales fueron vaginales, mientras que con dalteparina una hemorragia seria se localizó en el tracto gastrointestinal inferior y la otra en el peritoneo. Durante los primeros 6 meses los resultados fueron comparables.

Conclusión

El edoxabán oral es una alternativa atractiva a la dalteparina subcutánea para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con TEV asociado con cáncer, incluidos aquellos con neoplasia urogenital, pulmonar, mamaria, hematológica y ginecológica. Se requieren consideraciones adicionales, incluida la preferencia del paciente, para la utilización de edoxabán en individuos con cáncer gastrointestinal, dado el mayor riesgo de hemorragia grave.

Debido a que la cantidad de eventos en algunos de los subgrupos fueron modestos, los resultados son principalmente útiles para la generación de hipótesis y deben interpretarse con precaución.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165011

2 - Costoefectividad del Edoxabán frente al Rivaroxabán para la Prevención del Evento Vascular Cerebral en Pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular en los EE.UU.

Miller JD, Ye X, Weintraub W y colaboradores

Truven Health Analytics Inc, Cambridge, Massachusetts; Daiichi Sankyo Inc, Parsippany, Nueva Jersey, EE.UU.

[Cost-effectiveness of Edoxaban versus Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) in the US]

Clinico Economics and Outcomes Research. 2016;8:215-226

Los resultados de este estudio mostraron que el régimen de edoxabán de 60 mg o la dosis reducida de 30 mg una vez al día, es un tratamiento que ahorra costos o es altamente costoefectivo, en comparación con rivaroxabán 20 mg o la dosis reducida de 15 mg una vez al día, para la prevención del evento vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular con un puntaje CHADS₂ mayor o igual a 2.

La fibrilación auricular (FA) se asocia con aumento de cinco veces del evento vascular cerebral (EVC), en comparación con los pacientes sin FA. La

anticoagulación oral con warfarina fue el tratamiento de referencia para la prevención del EVC en personas con FA no valvular (FANV); sin embargo, posee numerosas limitaciones. En los últimos años, varios anticoagulantes orales directos (ACOD) fueron aprobados como alternativas a la warfarina para la prevención del ACV en pacientes con FANV. La necesidad de comprender el valor de las nuevas terapias es de suma importancia en el entorno actual de atención médica. Recientemente, el *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines* propusieron la inclusión de la evaluación de la costoefectividad en las guías de práctica y las medidas de desempeño.

El edoxabán, un inhibidor del factor Xa, fue aprobado en 2015 por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un ACOD en una toma diaria para la prevención del EVC en la FANV. Los datos del estudio de fase III ENGAGE AF-TIMI 48 demostraron que 60 mg/día de edoxabán no fue inferior a la warfarina en el riesgo de EVC/embolia sistémica (ES), con un riesgo significativamente menor de hemorragia mayor. En pacientes con depuración de creatinina ≤ 95 ml/min, el edoxabán redujo el riesgo de EVC/ES en un 32%, con un 16% de menos riesgo de hemorragia mayor en relación con warfarina.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la costoefectividad relativa de dos tratamientos anticoagulantes, administrados una vez al día – edoxabán (60 mg/dosis reducida de 30 mg) frente a rivaroxabán (20 mg/dosis reducida de 15 mg)– para la prevención del EVC en pacientes con FANV, desde la perspectiva de un plan de salud de EE.UU.

Materiales y métodos

Un modelo de Markov simuló el riesgo de por vida y el tratamiento del EVC, la ES, la hemorragia mayor, la hemorragia no mayor clínicamente relevante, el infarto de miocardio y la muerte en pacientes con FANV tratados con edoxabán o rivaroxabán. Los datos de eficacia y seguridad derivaron de un metanálisis en red que utilizó la información de los pacientes inscritos en los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y ROCKET-AF.

El modelo económico comparó dos cohortes hipotéticas de pacientes con FANV que iniciaron el tratamiento con edoxabán o rivaroxabán, ambos una vez al día, para la prevención del EVC. Las cohortes simuladas consistieron en pacientes con puntaje CHADS₂ ≥ 2 (como los incluidos en los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y ROCKET-AF).

La warfarina sirvió como tratamiento de referencia, y sus probabilidades de transición se basaron en las tasas de eventos estratificadas por la puntuación CHADS₂. De acuerdo con el enfoque adoptado por otros análisis de costoefectividad, el riesgo de eventos en este modelo aumentó con la edad, mediante la utilización de factores de 1.40, 1.73, 1.30 y 1.97, respectivamente,

por cada década de aumento de edad. Las tasas de eventos para los pacientes que recibieron edoxabán o rivaroxabán se calcularon sobre la base de los *hazard ratios* en relación con la warfarina, obtenidos de un metanálisis en red. En el modelo se asumió que los pacientes que interrumpieron el ACOD recibirían aspirina. En el análisis se utilizó el costo de adquisición al por mayor de edoxabán (9.24 dólares por día para 60 mg y 30 mg) y rivaroxabán (10.49 dólares por día para 20 mg y 15 mg).

La costoefectividad del edoxabán, en comparación con el rivaroxabán, se evaluó mediante un índice de costoefectividad incremental (ICER, por su sigla en inglés), que se calcula como el costo incremental por año de vida ajustado por calidad (QALY, por su sigla en inglés) ganado. Se utilizaron relaciones de costoefectividad de 50 000 dólares, de 50 000 a 150 000 dólares y $> 150 000$ dólares por QALY ganado, como umbrales para opciones de tratamiento “valor alto/altamente costoefectivo”, “valor intermedio/costoefectivo” y “valor bajo/no costoefectivo”, respectivamente, según las guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology*, sobre la metodología de costo/valor en las guías de práctica clínica y las medidas de desempeño.

Resultados

En el análisis del caso base, si bien el número estimado de episodios tromboticos por paciente durante la vida fue similar entre los grupos, el número de episodios hemorrágicos fue menor con edoxabán. Estos hallazgos dieron como resultado un número medio numéricamente más alto de QALY para el edoxabán (7299 frente a 7238) y un costo medio total de atención médica más bajo para dicho fármaco que para rivaroxabán (45 358 dólares frente a 49 472 dólares por paciente).

Por lo tanto, el edoxabán fue económicamente dominante en relación con el rivaroxabán, de modo que se asoció con menores costos totales de atención médica y menor efectividad en términos de QALY.

En los análisis de sensibilidad unidireccional, cuando el costo de adquisición del edoxabán se incrementó en un 13.5% al mismo nivel que el rivaroxabán, a 10.49 dólares por día, el edoxabán siguió siendo dominante sobre el rivaroxabán, con un ahorro de costos de 1382 dólares por paciente (costo medio por paciente de 48 090 dólares con edoxabán frente a 49 472 dólares con rivaroxabán) y QALY más alto. En el análisis de sensibilidad probabilística con 10 000 iteraciones, en el que todos los parámetros del modelo fueron muestreados aleatoriamente de sus distribuciones, el edoxabán arrojó un ICER $< 50 000$ dólares por QALY ganado en el 88.4% de las 10 000 simulaciones.

Discusión

Este estudio evaluó la costoefectividad del edoxabán frente al rivaroxabán como tratamiento para la prevención del EVC en pacientes con FANV, desde la perspectiva de un plan de salud de EE.UU.

El análisis encontró que el edoxabán se asoció con mayor esperanza de vida ajustada por calidad a costos totales de atención médica más bajos que el rivaroxabán. La costoefectividad del edoxabán, en comparación con el rivaroxabán, para la prevención del EVC se vio respaldada por un análisis de sensibilidad probabilístico en el que todos los parámetros del modelo se muestrearon al azar de su distribución, y las estimaciones de ICER cayeron por debajo de 50 000 dólares por QALY ganado en el 88.4% de las simulaciones del modelo. Estos resultados fueron impulsados principalmente por el menor número de eventos hemorrágicos mayores no intracraneales y clínicamente relevantes no mayores en la cohorte de edoxabán, lo que resultó en menor costo de atención médica relacionada con la hemorragia y deterioro de la calidad de vida y mortalidad. A medida que llegan al mercado nuevas terapias anticoagulantes, la necesidad de comprender su valor, en comparación con los tratamientos existentes, es de suma importancia en el entorno actual de atención médica consciente de los costos y orientado a la eficiencia. Se publicaron numerosos análisis de costoefectividad que comparan edoxabán y rivaroxabán con warfarina. Estos estudios demostraron sistemáticamente que el edoxabán y el rivaroxabán son costoefectivos. Sin embargo, pocas investigaciones se propusieron evaluar el valor particular o la costoefectividad de un ACOD frente a otro, y donde se realizaron tales análisis (aunque con un enfoque de comparación indirecta), hubo incongruencia y contradicción sustanciales entre sus hallazgos. Como el rivaroxabán es el ACOD que se prescribe con más frecuencia en los EE.UU., el valor relativo del edoxabán en relación con el rivaroxabán es una consideración importante para los médicos y contribuyentes.

Para ser congruentes con la población incluida en los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y ROCKET-AF (ambos inscribieron pacientes con puntajes CHADS₂ ≥ 2), los autores decidieron utilizar información de un metanálisis en red de datos de individuos con puntajes CHADS₂ ≥ 2, que mostró que en los pacientes con FANV y CHADS₂ ≥ 2 el edoxabán tuvo una eficacia similar al rivaroxabán para el riesgo de EVC y ES (riesgo relativo: 0.90, intervalo de confianza del 95%: 0.70 a 1.16 para el compuesto de EVC/ES) y un riesgo sustancialmente menor de hemorragia mayor, en comparación con el rivaroxabán (riesgo relativo: 0.76, intervalo de confianza del 95%: 0.52 a 1.10).

Conclusión

Este análisis de costoefectividad durante un horizonte de vida restante, proporciona una evaluación integral de los recursos de atención médica, el riesgo de mortalidad y el deterioro de la calidad de vida incurrido en pacientes con FANV que reciben tratamiento con ACOD una vez al día de por vida para la prevención del EVC. Los hallazgos sugieren que el edoxabán es una alternativa económicamente atractiva al rivaroxabán para la prevención del EVC en pacientes con FANV.

3 - Anticoagulantes Orales Directos en la Prevención del Evento Vascular Cerebral en la Fibrilación Auricular: Efectos del Tratamiento y Dosis en Poblaciones Especiales

Stacy ZA, Richter SK

Division of Acute Care Pharmacy, Pharmacy Practice Department, St Louis College of Pharmacy, Saint Louis, Missouri, EE.UU.

[Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Treatment Outcomes and Dosing in Special Populations]

Therapeutics Advances in Cardiovascular Disease.
2018;12(9):247-262

Los resultados de los análisis secundarios indican que la estrategia de dosificación recomendada para cada uno de los anticoagulantes orales directos, produce un efecto anticoagulante constante en una población diversa de pacientes, incluidos aquellos con mayor riesgo de evento vascular cerebral o hemorragia.

Durante más de 50 años, la warfarina fue el único anticoagulante oral disponible para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) y las embolias sistémicas (ES) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). A diferencia de la warfarina, los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen un perfil farmacocinético predecible y se administran en dosis fija, sin necesidad de control de rutina.

Esta revisión describe los hallazgos fundamentales de los principales ensayos internacionales de fase III que llevaron a la aprobación de los ACOD en los EE.UU. También resume los resultados de estos estudios en determinados subgrupos de pacientes. Por último, revisa brevemente la repercusión de estos hallazgos sobre las dosis.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, fibrilación auricular, RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48. En esta revisión, los ACOD y sus esquemas de administración se refieren a dabigatrán 150 mg dos veces al día, rivaroxabán una vez por día, apixabán dos veces al día o edoxabán en dosis altas, comparados con warfarina.

El criterio principal de eficacia fue la tasa de EVC o ES en el grupo de ACOD frente a warfarina. Los criterios principales de seguridad fueron la tasa de hemorragia mayor o la tasa de hemorragia mayor más hemorragia no mayor clínicamente relevante (NMCR). Los cuatro ACOD fueron al menos tan eficaces y seguros como la warfarina; además, redujeron las tasas de hemorragia intracraneal (HIC). Sin embargo, las tasas de hemorragia gastrointestinal (HGI) aumentaron con dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán.

Insuficiencia renal

Se observó una reducción relativa en el riesgo de EVC o ES con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, independientemente del subgrupo de función renal. El edoxabán se asoció con disminución relativa en las tasas de EVC o ES en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min o mayor de 50 ml/min.

Se comprobó una tendencia no significativa hacia la disminución del beneficio en aquellos con depuración de creatinina superior a 95 ml/min; esto puede reflejar la baja incidencia de eventos en pacientes con depuración superior a 95 ml/min. La *Food and Drug Administration* (FDA) revisó los datos del ENGAGE AF-TIMI 48 y recomendó no utilizar edoxabán en pacientes con depuración superior a 95 ml/min. Con respecto al criterio principal de seguridad, no hubo interacción entre el tratamiento y la función renal para dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán.

La incidencia de hemorragias graves fue menor con apixabán, aunque se observó mayor reducción relativa en pacientes con tasa de filtrado glomerular estimada ≤ 50 ml/min. El edoxabán se asoció con mayor riesgo de HGI en pacientes con depuración entre 30 y 50 ml/min y entre 50 y 95 ml/min, y con menor riesgo en aquellos con depuración superior a 95 ml/min.

Amiodarona y antiagregantes

Respecto a la incidencia de EVC o ES, no hubo interacción entre el tratamiento y el uso simultáneo de amiodarona con rivaroxabán, apixabán o edoxabán, en comparación con warfarina.

En relación con la anticoagulación sola, la administración simultánea de warfarina y antiagregantes se asocia con mayor riesgo de hemorragia. La disminución relativa de la tasa de EVC o ES con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán fue similar en pacientes tratados con antiagregantes o sin ellos. Para el criterio principal de seguridad, no hubo interacción entre el tratamiento y el uso de antiagregantes.

Antecedentes de insuficiencia cardíaca o evento vascular cerebral

Se observó una disminución relativa en el riesgo de EVC o ES con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, independientemente de la clase funcional de la insuficiencia cardíaca (IC). Con respecto al criterio principal de seguridad, no se detectaron interacciones entre el tratamiento y la clase funcional para ninguno de los cuatro ACOD. Cada uno de los ACOD fue similar en cuanto al criterio principal de eficacia y seguridad en pacientes con EVC o ataque isquémico transitorio (AIT) previos o sin ellos.

Hipertensión arterial

La disminución relativa del riesgo de EVC o ES con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, en comparación con warfarina, fue similar, independientemente de la presencia de hipertensión arterial (HTA). En relación con la warfarina, el apixabán se asoció con menor incidencia de infarto en pacientes con antecedentes de HTA, pero con mayor incidencia en aquellos sin HTA. Con respecto al criterio de seguridad, no se produjo interacción entre el tratamiento y la HTA con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, en comparación con warfarina.

Adultos mayores

Con respecto a la incidencia de EVC o ES, no hubo interacción entre el tratamiento y los grupos de edad

con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, frente a warfarina. Para hemorragias graves, no se observó interacción entre el tratamiento y los grupos de edad con apixabán o edoxabán, en comparación con warfarina. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue menor con dabigatrán en pacientes menores de 75 años, pero mayor en aquellos de 75 años o más. De manera similar, la incidencia de hemorragia extracraneal fue menor con dabigatrán, respecto de warfarina, en los individuos menores de 75 años y mayor en los mayores de 75 años. La incidencia de hemorragia mayor o NMCR fue más alta con rivaroxabán en pacientes de 75 años o más, mientras que los dos tratamientos fueron comparables en los menores de 75 años.

Diabetes

La reducción relativa en el riesgo de EVC o ES con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, en comparación con warfarina fue similar en pacientes con diabetes y sin ella. Se observaron menos muertes vasculares con rivaroxabán, pero los dos tratamientos fueron comparables en aquellos sin diabetes. Independientemente de la presencia de diabetes, la incidencia del criterio principal de valoración fue similar para dabigatrán o rivaroxabán, frente a warfarina. Las tasas de hemorragia mayor fueron más bajas con apixabán que con warfarina en pacientes sin diabetes, pero comparables en individuos con diabetes.

Enfermedad vascular

Para la prevención de EVC o ES, los beneficios relativos de la anticoagulación con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, en comparación con warfarina, fueron similares en pacientes con antecedentes de coronariopatía o sin ellos. En el ENGAGE AF-TIMI 48, la reducción del EVC o la ES con edoxabán fue numéricamente mayor en pacientes con coronariopatía. Se observó una disminución relativa en la mortalidad por todas las causas con rivaroxabán, respecto de warfarina, en pacientes sin infarto previo, pero no en aquellos con infarto previo. Con respecto a la hemorragia mayor, no se registró interacción entre el tratamiento y la presencia de coronariopatía para dabigatrán, edoxabán o apixabán, en comparación con warfarina. Sin embargo, la incidencia de hemorragia mayor o NMCR fue más elevada con rivaroxabán que con warfarina en pacientes con infarto previo, pero fue comparable para los dos grupos en pacientes sin esta complicación. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse a la luz del hecho de que los ensayos no tenían el poder estadístico suficiente para evaluar diferencias en estos pacientes.

Sexo femenino

El riesgo de EVC es mayor en mujeres que en hombres con FA. Para la incidencia de EVC o ES, el beneficio de rivaroxabán, apixabán o edoxabán frente a warfarina fue similar. Respecto del EVC hemorrágico, el beneficio de edoxabán frente a warfarina fue mayor en las mujeres. La reducción del riesgo de hemorragia grave con apixabán o edoxabán, en comparación con

warfarina, fue similar. Los beneficios de seguridad del edoxabán frente a la warfarina fueron más pronunciados en mujeres por hemorragia mayor o NMCR, HIC y hemorragia potencialmente mortal.

Dosis y función renal

Para el edoxabán, se sugirió una tendencia no significativa hacia menor eficacia con las dosis más altas, frente a warfarina, en pacientes con depuración de creatinina superior a 95 ml/min. Se requiere una reducción de la dosis del 50% en enfermos con depuración de 15 a 50 ml/min.

La FDA recomienda una reducción de la dosis a 75 mg dos veces al día, en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min y que reciben inhibidores de la P-gp, a pesar de que el estudio RE-LY (con dabigatrán) no incluyó reducción de la dosis. El ROCKET AF no inscribió a pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 30 ml/min, pero la FDA sugiere que 15 mg/día de rivaroxabán producirán concentraciones similares a las de los sujetos con función renal normal. De manera similar, los estudios ARISTOTLE y ROCKET AF no inscribieron pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Sin embargo, con base en los resultados de las investigaciones de farmacodinamia, la FDA recomienda la administración de 5 mg de apixabán dos veces al día o 15 mg/día de rivaroxabán en pacientes en hemodiálisis intermitente

Conclusión

Los análisis secundarios disponibles indican que no hay interacciones de tratamiento para ninguno de los ACOD en subgrupos de pacientes con mayor riesgo de EVC, con respecto a la prevención de EVC o ES. En general, la dosis recomendada para cada uno de los ACOD produce un efecto anticoagulante constante en una población diversa. Sin embargo, como los ensayos clínicos de fase III no se diseñaron para evaluar específicamente la eficacia y seguridad en determinados subgrupos de alto riesgo, los resultados deben considerarse generadores de hipótesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165454

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Originales destacados

4 - Papel de los Anticoagulantes en el Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Guía ESC 2020

Hindricks G, Potpara T, Watkins C y colaboradores

European Heart Journal. 2020;ehaa612

La complejidad de la fibrilación auricular (FA) requiere un enfoque multifacético, holístico y multidisciplinario para su tratamiento. Este resumen se focaliza en las recomendaciones de las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2020 en lo que respecta a la anticoagulación oral de la arritmia. Se respeta el esquema de títulos adoptado en el documento original.

En comparación con placebo, los antagonistas de la vitamina K (AVK), principalmente warfarina, reducen el riesgo de evento vascular cerebral (EVC) en un 64% y la mortalidad en un 26%. Constituyen el único tratamiento con seguridad establecida en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o válvula mecánica.

Su uso se ve limitado por el intervalo terapéutico estrecho, requiere un control frecuente del rango internacional normalizado (RIN). Si se consigue un tiempo en el intervalo terapéutico (TIT) adecuado (> 70%), su eficacia en la prevención del EVC puede ser similar a la de los anticoagulantes orales directos (ACOD).

En cuatro estudios controlados aleatorizados (ECA) fundamentales, se comunicó que el apixabán, el dabigatrán, el edoxabán y el rivaroxabán fueron no inferiores a la warfarina en la prevención del EVC y la embolia sistémica (ES). En un metanálisis de estos ECA, los ACOD se asociaron con reducción significativa del riesgo de EVC/ES del 19%, del 51% en el EVC hemorrágico, una reducción similar del riesgo de EVC isquémico en comparación con los AVK, y una reducción significativa del 10% en la mortalidad por todas las causas. Se observó disminución no significativa del 14% en el riesgo de hemorragia mayor, reducción significativa del 52% en la hemorragia intracraneal (HIC) y aumento del 25% en la hemorragia gastrointestinal, respecto de la warfarina.

La reducción del riesgo relativo de hemorragia mayor con los ACOD fue significativamente más elevada cuando el control del RIN fue deficiente (TIT < 66%). En el estudio AVERROES, el apixabán 5 mg dos veces al día redujo significativamente el riesgo de EVC/ES, sin diferencias significativas en hemorragia mayor o HIC, en comparación con la aspirina. Los datos observacionales posteriores a la comercialización sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán frente a warfarina muestran una coherencia general con los respectivos ECA.

En pacientes elegibles para anticoagulación oral, se recomiendan los ACOD (recomendación IA), excepto en aquellos con válvulas cardíacas mecánicas (recomendación IIb) o estenosis mitral de moderada a grave (recomendación III C). Si se utiliza un AVK,

se recomienda un RIN entre 2 y 3, con TIT \geq 70% (recomendación IB). En pacientes que con AVK tienen un TIT bajo, las opciones recomendadas son cambio a un ACOD (recomendación I B) o realizar esfuerzos para mejorar el TIT (recomendación IIa B).

La anticoagulación oral con AVK disminuye la incidencia de EVC y tromboembolismo, pero puede ser difícil lograr anticoagulación terapéutica durante un mínimo de 3 semanas antes del procedimiento. Para acortar este tiempo, se introdujo la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE). Si no hay trombo auricular, se realiza la cardioversión después de la administración de heparina, con anticoagulación oral posterior. Dado que los ACOD actúan rápidamente, la cardioversión se puede programar 3 semanas después de su inicio. En pacientes con trombo auricular se recomienda la anticoagulación oral durante al menos 3 semanas antes de reevaluar la cardioversión, con posible repetición del ETE.

Se recomienda enfatizar a los pacientes la importancia de la adhesión al tratamiento (recomendación clase I). En pacientes con duración de la FA > 24 horas sometidos a cardioversión, la anticoagulación debe continuarse durante al menos 4 semanas; la decisión sobre la anticoagulación oral a largo plazo está determinada por la presencia de factores de riesgo de EVC (recomendación clase IIa). En pacientes con duración de la FA \leq 24 horas y riesgo de EVC muy bajo, se puede omitir la anticoagulación posterior a la cardioversión (recomendación IIb).

Si bien no hay unanimidad, recientemente se optó por realizar la ablación bajo tratamiento ininterrumpido con anticoagulación oral. En pacientes con FA con factores de riesgo de EVC que no reciben ACO antes de la ablación, se recomienda su inicio (recomendación clase I) y, preferiblemente, mantenerla durante al menos 3 semanas antes del procedimiento (recomendación clase I) o, alternativamente, realizar un ETE (recomendación clase IIb). En pacientes que reciben anticoagulación oral previa con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda la realización del procedimiento sin su interrupción (clase I, nivel de evidencia A). Después de la ablación se recomienda continuar con la anticoagulación durante al menos 2 meses. La continuación a largo plazo de la anticoagulación oral se basa en el perfil de riesgo de EVC y no en el aparente éxito o fracaso del procedimiento (recomendación clase I, nivel de evidencia C).

Cualquiera sea el plan de tratamiento inicial, se recomienda terapia dual con anticoagulación oral y un fármaco antiagregante plaquetario (preferiblemente clopidogrel) durante los primeros 12 meses después de la angioplastia coronaria (ATC) por un síndrome coronario agudo (SCA), o 6 meses después de la ATC por un síndrome coronario crónico (SCC). Posteriormente, se continuará con la monoterapia

con anticoagulación oral (independientemente del tipo de *stent*). En los pacientes tratados con cirugía de revascularización miocárdica, se debe reanudar la anticoagulación oral tan pronto como se controle la hemorragia, posiblemente en combinación con clopidogrel, y se debe evitar la terapia triple.

En pacientes con FA y SCA sometidos a ATC sin complicaciones, se recomienda el cese temprano (≤ 1 semana) de aspirina y la continuación de la terapia dual durante un máximo de 12 meses, si el riesgo de trombosis del *stent* es bajo o si las preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia prevalecen sobre las preocupaciones sobre el riesgo de trombosis del *stent*, independientemente del tipo de *stent* utilizado (recomendación clase I).

El tratamiento agudo depende del régimen de tratamiento y la intensidad de la anticoagulación. Los individuos que reciben AVK y su RIN es < 1.7 son elegibles para la trombólisis, de acuerdo con la indicación neurológica. En pacientes que toman ACOD, en general, la trombólisis se considera segura en aquellos con una última ingesta de ACOD ≥ 48 horas.

Desde la perspectiva cardiológica, la anticoagulación oral debe (re)iniciarse lo antes posible; desde la perspectiva neurológica, en la mayoría de los casos dentro de las 2 primeras semanas. Se recomienda la prevención secundaria a largo plazo con anticoagulación oral si no existe contraindicación, con preferencia por los ACOD sobre los AVK en pacientes elegibles (recomendación I A). No se recomienda la anticoagulación muy temprana (< 48 horas) con heparina o AVK (recomendación III B).

En pacientes con enfermedad renal crónica leve a moderada, la seguridad y eficacia de los ACOD frente a la warfarina es similar a la de los sujetos sin la enfermedad. Los enfermos con depuración entre 15 y 29 ml/min fueron excluidos de los principales ECA. La evidencia de los beneficios de la anticoagulación oral en pacientes con enfermedad renal terminal con depuración ≤ 15 ml/min o en diálisis, es aún más limitada y, hasta cierto punto, controvertida. Los regímenes de dosis reducidas de rivaroxabán, edoxabán y apixabán son opciones factibles en aquellos con depuración de 15 a 30 ml/min.

En general, el uso de ACOD se asocia con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, pero en pacientes tratados con apixabán o dabigatrán el riesgo es similar al de la warfarina. Después de corregir el origen de la hemorragia, debe reiniciarse la anticoagulación oral.

En su mayoría, los pacientes con insuficiencia hepática fueron excluidos de los ECA, especialmente aquellos con pruebas de coagulación anormales. Los ACOD están contraindicados en individuos con puntaje Child-Turcotte-Pugh C, y no se recomienda rivaroxabán para pacientes en la categoría Child-Turcotte-Pugh B o C.

Los adultos mayores tienen menos probabilidades de recibir anticoagulación oral a pesar de que la evidencia respalda su uso. La fragilidad, las comorbilidades y el aumento del riesgo de caídas no superan los beneficios de la anticoagulación oral. Los ACOD parecen tener

mejor perfil de riesgo-beneficio en comparación con la warfarina.

La anticoagulación con warfarina puede ser menos eficaz en las mujeres, y estas tienen mayor riesgo residual de EVC, incluso con AVK bien controlados. La eficacia y seguridad de los ACOD en los ECA fueron similares en ambos sexos, si bien las mujeres estaban infrarrepresentadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/165458

5 - Edoxabán en Pacientes con Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria con Colocación de *Stent*

Vranckx P, Lewalter T, Goette A y colaboradores

American Heart Journal. 2018;196:105-112

Cerca de un tercio de los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen enfermedad coronaria (EC) y pueden requerir el implante de un *stent*. Actualmente se recomienda la terapia antiagregante dual con aspirina y un antagonista de P2Y₁₂ posterior a la angioplastia transluminal coronaria (ATC) con colocación de *stent*, y se requiere anticoagulación oral en el 5% al 7% de estos pacientes debido a la presencia de FA. El tratamiento con un anticoagulante oral (ACO), aspirina y clopidogrel, en general, se considera el tratamiento de referencia en estos enfermos. Sin embargo, la terapia triple con ACO, aspirina y clopidogrel se asocia con riesgo de complicaciones hemorrágicas de 3 a 4 veces mayor.

Las guías sobre FA de 2016 de la *European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association* establecen que "se recomienda un período corto de terapia triple seguido de un período de terapia dual".

En el estudio WOEST, 573 pacientes anticoagulados sometidos a ATC (70% con FA) fueron aleatorizados a terapia dual con ACO y clopidogrel o con terapia triple con ACO, clopidogrel y aspirina. El sangrado fue menor en el grupo de terapia dual, impulsado por menos eventos que cumplieran con las categorías menores, pero no mayores. Las tasas de infarto de miocardio (IM), evento vascular cerebral (EVC), revascularización del vaso culpable y la trombosis del *stent* no difirieron (aunque con un número bajo de eventos). No obstante, la mortalidad global al año fue menor en el grupo de terapia dual (2.5% frente a terapia triple 6.4%). Al igual que en WOEST, los registros con mayor número de pacientes también demostraron que la terapia triple aumenta el riesgo de hemorragia, sin beneficio en el número de eventos isquémicos.

Los anticoaguantes orales directos (ACOD) son una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para prevenir el EVC en pacientes con FA no valvular (FANV). El estudio PIONEER-AF PCI fue el primero en analizar el uso de un ACOD como alternativa a los AVK en pacientes con FANV que requirieron implante de *stent*. Sin embargo, el ensayo no tuvo el poder

estadístico suficiente para evaluar el efecto protector de los dos regímenes de rivaroxabán sobre los riesgos de EVC o eventos isquémicos cardiovasculares recurrentes, en comparación con la terapia triple basada en warfarina.

El estudio RE-DUAL PCI comparó el uso de regímenes de terapia dual que incluía dabigatrán en dos dosis diferentes (110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día), frente a la terapia triple que incluía warfarina, en pacientes con FA que se habían sometido a ATC. En el grupo de triple terapia, la aspirina se suspendió después de 1 mes en los pacientes en los que se implantó un *stent* convencional y después de 3 meses en los que se implantó un *stent* liberador de fármacos. La incidencia de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante fue del 15.4% en el grupo de terapia dual de 110 mg, en comparación con el 26.9% en el grupo de terapia triple, y el 20.2% en el grupo de terapia dual de 150 mg, en comparación con el 25.7% en el grupo de terapia triple correspondiente. El RE-DUAL PCI no logró demostrar la superioridad de la terapia dual con dabigatrán 150 mg frente a la terapia triple con warfarina para el criterio principal de valoración de hemorragia.

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, el edoxabán no fue inferior a la warfarina con respecto a la prevención del EVC o la embolia sistémica, y se asoció con tasas significativamente más bajas de hemorragia y muerte por causas cardiovasculares en pacientes con FANV.

A continuación se describe el diseño del estudio *EdoxabaN Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI* (ENTRUST-AF PCI).

El objetivo principal fue comparar la incidencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante no mayor durante un período de 12 meses de un régimen antitrombótico a base de edoxabán, con un antagonista P2Y₁₂ frente a otro basado en un AVK con un antagonista de P2Y₁₂ y aspirina, durante 1 mes o más en pacientes con FA y ATC. Para ambos grupos de estudio, la elección predeterminada del antagonista P2Y₁₂ fue el clopidogrel, mientras que el prasugrel o el ticagrelor están permitidos si se justifica clínicamente. Se prueban dos hipótesis, la no inferioridad seguida de la superioridad para controlar la tasa de error tipo I, con la potencia adecuada para cada una de las 2 hipótesis.

Es un estudio de fase IIIb multinacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto, con una evaluación de criterio principal de valoración ciega que involucra a 1500 pacientes con anticoagulación oral para la FA. Se prevé inscribir 1500 pacientes (750 por régimen antitrombótico) en aproximadamente 150 sitios de estudio en Europa y Asia.

Los pacientes son aleatorizados entre 4 horas y 5 días después de la ATC exitosa a una estrategia basada en edoxabán (grupo experimental 60 mg [o 30 mg según los criterios de reducción de dosis] una vez al día más un antagonista de P2Y₁₂ [clopidogrel predeterminado 75 mg una vez al día] durante 12 meses) o una estrategia basada en AVK (grupo control AVK más un antagonista de P2Y₁₂ [como antes] más aspirina [100 mg una vez al día] durante 30 días a 12 meses). La aleatorización se estratifica según la región geográfica (Asia, Europa

del Este, Europa Occidental), la presentación clínica (síndrome coronario agudo o EC estable) y presencia de criterios de reducción de dosis de edoxabán.

Todos los pacientes son seguidos hasta 12 meses después de la aleatorización, independientemente de las posibles desviaciones del tratamiento asignado.

El criterio principal de valoración de seguridad es la incidencia de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante, mientras que el criterio de valoración de eficacia es la combinación de muerte cardiovascular, EVC, embolia sistémica, IM y trombosis del *stent*. El conjunto de análisis por intención de tratar consiste en todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si recibieron una dosis única del régimen de estudio aleatorizado o no. El conjunto de análisis de seguridad (intención de tratar modificada) consta de todos los individuos aleatorizados que reciben, al menos, una dosis de edoxabán o de AVK. El conjunto por protocolo consiste en todos los pacientes aleatorizados que reciben, al menos, una dosis del régimen de estudio y no tienen ninguna violación importante del protocolo.

Hay 2 hipótesis principales respecto de la hemorragia: 1) el régimen basado en edoxabán no es inferior al régimen basado en AVK, y 2) el régimen basado en edoxabán es superior al régimen basado en AVK.

La determinación del tamaño de la muestra se basó en los requisitos para probar la superioridad del régimen con edoxabán respecto al régimen con AVK. La tasa esperada de eventos a 1 año del criterio principal bajo el régimen con AVK es del 24%. Se anticipa que el régimen con edoxabán reducirá la incidencia de un año al 18% (riesgo relativo de 0.75). Bajo el supuesto de una distribución exponencial, el *hazard ratio* (HR) es igual a 0.7231. Se prevé que la acumulación de 2 x 712 pacientes evaluables proporcione un poder del 80% para demostrar la superioridad del régimen basado en edoxabán sobre el régimen basado en AVK. Para compensar los abandonos dentro de los 12 meses, el tamaño de la muestra final se establece en 2 x 750 pacientes.

El ensayo ENTRUST-AF PCI será el primer estudio que investigue al edoxabán con respecto a los eventos hemorrágicos en pacientes que se sometieron a una ATC exitosa con colocación de *stent*. El primer paciente se inscribió en el Hospital La Paz, Madrid, España, el 24 de febrero de 2017. El final de la inscripción está previsto para marzo de 2018.

Los sujetos que requieren terapia antiagregante plaquetaria dual y terapia anticoagulante oral concomitante, como aquellos con FA, representan una población desafiante y hasta ahora no investigada adecuadamente. La warfarina y el clopidogrel continúan como el anticoagulante oral y el inhibidor del receptor P2Y₁₂ más utilizados, respectivamente. En los últimos años, se estudiaron varios ACOD, incluido el edoxabán, en el contexto de la FA, que muestran una eficacia al menos similar, pero también perfiles más seguros en comparación con la warfarina.

Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM Nº	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	El estudio <i>Hokusai VTE Cancer</i> , realizado en pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas con embolia pulmonar o trombosis venosa profunda (TVP), comparó edoxabán con cuál de los siguientes fármacos:	A) Heparina no fraccionada. B) Dalteparina. C) Enoxaparina. D) Nadroparina. E) Clivarina.
2	¿Cuáles fueron los resultados del estudio ENGANGE AF-TIMI 48 en el que se comparó la acción de la warfarina con la del edoxabán?	A) El edoxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención del evento vascular cerebral (EVC). B) El edoxabán fue inferior a la warfarina para la prevención del EVC. C) El edoxabán fue superior a la warfarina para la prevención del EVC. D) El edoxabán se asoció con un incremento significativo de hemorragias. E) El edoxabán se asoció con un incremento significativo de la mortalidad cardiovascular.
3	En el estudio fundamental sobre anticoagulantes orales directos <i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)</i> , ¿cuál fue el fármaco evaluado?	A) Comparó rivaroxabán frente a warfarina. B) Comparó rivaroxabán frente a apixabán. C) Comparó dabigatrán frente a edoxabán. D) Comparó dabigatrán frente a warfarina. E) Comparó edoxabán frente a warfarina.
4	Respecto de la warfarina, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?	A) En comparación con placebo, los antagonistas de la vitamina K (AVK), principalmente la warfarina, no modifican el riesgo de evento vascular cerebral (EVC). B) En comparación con placebo, los AVK, principalmente la warfarina, reducen el riesgo de EVC, pero incrementan la mortalidad. C) En comparación con placebo, los AVK, principalmente la warfarina, reducen el riesgo de EVC. D) Los AVK, principalmente la warfarina, están contraindicados en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía mitral reumática o válvula mecánica. E) La utilización de AVK se ve favorecido por el intervalo terapéutico amplio, sin necesidad de realizar controles periódicos.
5	¿Cuáles fueron los hallazgos más importantes del estudio WOEST, efectuado en pacientes anticoagulados sometidos a terapia dual (anticoagulación oral y clopidogrel) o terapia triple (anticoagulación oral, clopidogrel y aspirina)?	A) El sangrado fue menor en el grupo de terapia dual. B) Sorprendentemente, el sangrado fue mayor en el grupo de terapia dual. C) La incidencia de infarto de miocardio fue mayor en el grupo de terapia dual. D) La incidencia de evento vascular cerebral fue mayor en el grupo de terapia dual. E) La incidencia de infarto de miocardio fue mayor en el grupo de terapia triple.

Respuestas correctas

TM Nº	Respuesta	Fundamento
1	Dalteparina.	El estudio <i>Hokusai VTE Cancer</i> asignó aleatoriamente a 1050 pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas con embolia pulmonar o TVP proximal, sintomática o detectada incidentalmente, a edoxabán oral o dalteparina subcutánea.
2	El edoxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención del evento vascular cerebral (EVC).	El edoxabán, en dosis de 60 mg/día y 30 mg/día, fue no inferior, en comparación con la warfarina, para la prevención del EVC o la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, y se asoció con una disminución significativa de la hemorragia (aunque hubo aumento de sangrado gastrointestinal con dosis alta) y de la mortalidad cardiovascular. El sangrado gastrointestinal fue mayor con dosis altas, pero menor con dosis bajas.
3	Comparó dabigatrán frente a warfarina.	El estudio RE-LY fue un ensayo aleatorizado, diseñado para comparar dos dosis fijas de dabigatrán, cada una administrada a simple ciego, con el uso abierto de warfarina en pacientes con fibrilación auricular y con mayor riesgo de evento vascular cerebral.
4	En comparación con placebo, los AVK, principalmente la warfarina, reducen el riesgo de EVC.	En comparación con placebo, los AVK, principalmente la warfarina, reducen el riesgo de EVC en un 64% y la mortalidad en un 26%. Constituyen el único tratamiento con seguridad establecida en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía mitral reumática o válvula mecánica. Su uso se ve limitado por el intervalo terapéutico estrecho, y requiere un control frecuente del RIN. Si se consigue un tiempo en el intervalo terapéutico adecuado (< 70%), su eficacia en la prevención del EVC puede ser similar a la de los anticoagulantes orales directos.
5	El sangrado fue menor en el grupo de terapia dual.	En este estudio, el sangrado fue menor en el grupo de terapia dual, impulsado por menos eventos que cumplían con las categorías menores, pero no mayores. Las tasas de infarto de miocardio, evento vascular cerebral, revascularización del vaso responsable y la trombosis del stent no difirieron (aunque con un número bajo de eventos).

Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición


Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO

Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** ^(1,2)



1 vez
al día ^(3,4,5,6)

Árbol Olmesartán Menarini México

Openvas[®]

Olmesartán

Olmesartán	Tabletas
20 mg	14
40 mg	14

Openvas Co[®]

Olmesartán - Hidroclorotiazida

Olmesartán	HCTZ	Tabletas
20 mg	12.5 mg	28
40 mg	12.5 mg	14 y 28

Maxopress[®]

Olmesartán - Amlodipino

Olmesartán	Amlodipino	Tabletas
40 mg	5 mg	14
40 mg	10 mg	14

Avirena[®]

Olmesartán / Amlodipino / Hidroclorotiazida

Olmesartán	Amlodipino	HCTZ	Tabletas
20 mg	5 mg	12.5 mg	28
40 mg	5 mg	12.5 mg	14 y 28
40 mg	10 mg	12.5 mg	14 y 28



IPPA Openvas



IPPA Openvas Co



IPPA Maxopress



IPPA Avirena

IPPA Openvas: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvas.html>

IPPA Openvas Co: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvasco.html>

IPPA Maxopress: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/maxopress.html>

IPPA Avirena: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/avirena.html>

MENARINI
MÉXICO

1. Volpe M, et al. Triple Combination Therapies Based on Olmesartan: A Personalized Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure Control. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online 12 Junio 2017 2. Volpe M, et al. Personalised Single-Pill Combination Therapy in Hypertensive Patients: An Update of a Practical Treatment Platform. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:463-472. 3. Openvas[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 451M2015 SSA IV Clave 183300415N0106.

Código del material: MCP-MX-OLME-AMP-1-2020 No. Entrada SSA: 203501202C0034