

Presentación, R. Bernal Castro, Presidente SIIC.....3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - Edoxabán frente a Warfarina Estratificado por el Promedio de Presión Arterial en 19 679 Pacientes con Fibrilación Auricular y Antecedentes de Hipertensión en el Estudio ENGAGE AF-TIMI 48**
Park S, Bergmark B, Giugliano R y colaboradores
Hypertension 74(3):597-605, Sep 2019.....4
- 2 - Fibrilación Auricular en Pacientes con Cáncer Activo: Documento de Posición de Expertos y Recomendaciones**
López-Fernández T, Martín-García A, Tamargo Menéndez J y colaboradores
Revista Española de Cardiología 72(9):749-759, Sep 2019.....6
- 3 - Anticoagulantes Orales Directos: ¿Enfoque Novedoso para el Tratamiento de la Trombosis en Pacientes Pediátricos?**
Mikler J, Samoš M, Mokán M y colaboradores
Pediatric Cardiology, 40(7):1431-1438, Oct 2019.....8

Originales

- 4 - Reducción de la Incidencia en Pacientes con Fibrilación Auricular: Edoxabán frente a Warfarina**
Bergmark B, Kamphuisen P, Giugliano R y colaboradores
Circulation, 140(22):1792-1801, Nov 2019.....10
- 5 - Factores de Riesgo de Mortalidad, Accidente Cerebrovascular y Sangrado e Importancia del Abordaje Integral de la Fibrilación Auricular**
Bassand J, Accetta G, Kakkar A y colaboradores
PLoS ONE 13(1):1-17, Ene 2018 11
- Contacto directo** 13
- Autoevaluaciones de la Lectura, Respuestas correctas** 14





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)

Eliás 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 Diez, 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. Largaña,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lottersberger,
Olindo Martín†, 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@percana.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

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocés
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	Amelia Musacchio de Zan	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Oscar Levalle	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	Néstor López	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	José Luis Mansur	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Nicolás Masquelet	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



Presentación

A partir de este primer número de **Tromboembolismo y Anticoagulación** (TEA), inauguramos una nueva serie de la colección **Temas Maestros**.

Nos complace que la publicación cuente desde sus inicios con el destacado patrocinio de laboratorios Menarini, empresa farmacéutica líder que comparte y respalda los postulados de ecuanimidad científica que caracterizan a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

La serie TEA se suma a las 16 existentes de una colección cuyo origen se remonta a 1988.

TEA se compondrá de 4 ediciones cuyo volumen anual lo conformarán alrededor de 80 páginas publicadas en versión pdf y una cantidad complementaria que podrá consultarse simultáneamente en SIIC *En Internet*. *

La selección y supervisión de su contenido será responsabilidad del Consejo Superior de SIIC y del Comité Científico afín a TEA, aún en proceso de constitución.

TEA se organiza en cuatro secciones:

Informes destacados

Contiene material escogido de las mejores publicaciones internacionales, elaborado en castellano por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los artículos originales se transforman en los tradicionales Resúmenes SIIC (ReSIIC), cuyos controles de calidad se ajustan a estrictas normas de producción y supervisión (estilo literario, diseño, interpretación de textos en inglés, gráfica, científica, editorial) efectuadas por especialistas en los temas de la publicación.

Los redactores médicos no emiten opinión alguna acerca del texto publicado por la fuente editorial colega; el compromiso para con ella es difundir en lengua castellana los artículos que, a juicio de SIIC, merecen difundirse en nuestra región. Los resúmenes transmiten con objetividad y fidelidad la opinión de los autores, organizándose en los pasos característicos de los trabajos científicos. Cada ReSIIC abarca alrededor de dos páginas de la publicación.

Textos Completos Autorizados (TAC)

Selección de informes calificados de reciente publicación en revistas estratégicas del mundo, enlazados a sus versiones completas *-full text* (legales, autorizados y gratuitas) publicados por las fuentes en sus sitios oficiales.

Los departamentos médico y editorial de SIIC consultan diariamente una profusa cantidad de colecciones que nutrirán la sección TCA; los textos completos corresponderán a artículos originales, revisiones, guías, comentarios, entrevistas, notas periodísticas, cartas a autores y otros**.

Autoevaluaciones de la Lectura

Sistema personal de evaluación que permite a los lectores corroborar la correcta interpretación de los informes publicados. Todos los artículos resumidos se acompañan con preguntas y respuestas alternativas.

Las Autoevaluaciones de la Lectura de Temas Maestros se aprovechan en variados ámbitos profesionales. Los ateneos bibliográficos que se celebran las instituciones asistenciales representan una de las situaciones preferidas para el aprovechamiento colectivo de la colección.

Contacto directo ofrece al lector la posibilidad de relacionarse estrechamente con los miembros de los comités científicos de SIIC y con los autores de los artículos resumidos de TEA.

Para iniciar el contacto directo, los consultantes indicarán a los autores que el deseo de comunicarse con ellos es consecuencia de las lecturas de sus trabajos en TEA.

Prioridad de Temas Maestros

Al capturar, seleccionar y divulgar en castellano información estratégica editada en fuentes colegas de renombre internacional queda a la vista la prioridad de la colección: la actualización permanente de los especialistas de México y el mundo hispanohablante y lusohablante. Por esta causa, las investigaciones claves, los progresos terapéuticos y las novedades diagnósticas se harán presentes en cada una de las ediciones de TEA.

Rafael Bernal Castro

Editor científico

Presidente

Sociedad Iberoamericana

de Información Científica (SIIC)

rafael.bernalcastro@siic.info

Notas:

* www.siicsalud.com

** La sección TAC comenzará con el segundo número de la serie.

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 frente a Warfarina Estratificado por el Promedio de Presión Arterial en 19 679 Pacientes con Fibrilación Auricular y Antecedentes de Hipertensión en el Estudio ENGAGE AF-TIMI 48

Park S, Bergmark B, Giugliano R y colaboradores

Yonsei Health System, Seúl, Corea del Sur; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

[*Edoxaban versus Warfarin Stratified by Average Blood Pressure in 19 679 Patients with Atrial Fibrillation and a History of Hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial*]

Hypertension 74(3):597-605, Sep 2019

En esta investigación, los autores analizaron la eficacia y la seguridad del edoxabán, en comparación con la warfarina, en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de accidente cerebrovascular. La eficacia del fármaco en estudio fue uniforme en todos los valores de presión sistólica, mientras que la seguridad fue más pronunciada en pacientes con presión diastólica elevada.

La fibrilación auricular (FA) se asocia con tasas elevadas de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), infarto de miocardio (IM) y mortalidad. La hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuentemente asociada con FA, con mayor riesgo de ACV y hemorragia.

A pesar de la importancia de la presión arterial (PA) como marcador de isquemia y riesgo de hemorragia en pacientes con FA, no se conoce completamente la relación entre la PA y la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos. En este análisis *post hoc* del estudio *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48) se examinó la eficacia y seguridad del edoxabán frente a la warfarina, en relación con la PA en pacientes con FA y riesgo elevado de ACV.

Métodos

El ENGAGE AF-TIMI 48 fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, con doble simulación, que comparó la eficacia y la seguridad de las dosis más altas y más bajas de edoxabán con warfarina, en 21 105 pacientes con FA. Los enfermos elegibles tenían, al menos, 21 años, con FA documentada dentro de los 12 meses posteriores a la aleatorización, con un puntaje CHADS₂ igual o mayor de 2. El riesgo de hemorragia se evaluó mediante el puntaje HAS-BLED.

En el presente análisis se incluyeron los datos de 19 679 pacientes que tomaron, al menos, una dosis del fármaco en estudio. Los objetivos fueron evaluar las relaciones entre el promedio de PA y ACV/ eventos embólicos sistémicos (EES) y las hemorragias mayores, e investigar la interacción entre la eficacia y la seguridad de edoxabán y el promedio de PA. Los autores se centraron en el esquema de dosis más altas (60/30 mg) frente a warfarina, dado que el régimen de dosis más bajas (30/15 mg) no está aprobado para uso clínico.

Se midió la PA en la aleatorización, cada 3 meses y en la visita final. Se definió como promedio de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) al promedio de todas las mediciones de PAS y PAD en cada visita, desde el intervalo posterior a la aleatorización hasta la aparición de un primer ACV/EES, IM o evento hemorrágico importante. Para los pacientes sin eventos, el promedio de PAS y PAD fue la media de todas las mediciones después de la aleatorización hasta la visita final.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el tiempo hasta el primer ACV (isquémico o hemorrágico) o EES. El criterio principal de seguridad fue la hemorragia mayor. Los criterios secundarios de valoración incluyeron el compuesto de ACV/EES, muerte por causas cardiovasculares o muerte por hemorragia, y el compuesto de ACV/EES, IM o muerte por causas cardiovasculares o por hemorragia.

Se consideraron 6 grupos en función de los valores de PAS (menor de 110 mm Hg, entre 110 y menos de 120 mm Hg, entre 120 y menos de 130 mm Hg, entre 130 y menos de 140 mm Hg, entre 140 y menos de 150 mm Hg y 150 mm Hg o más) y 5 grupos de PAD (menor de 65 mm Hg, entre 65 y menos de 75 mm Hg, entre 75 y menos de 85 mm Hg, entre 85 y menos de 90 mm Hg y 90 mm Hg o más). Se definió como grupo de referencia a la PAS entre 130 mm Hg y menos de 140 mm Hg, y la PAD entre 75 mm Hg y menos de 85 mm Hg.

Resultados

En comparación con el grupo de referencia, se observaron tasas significativamente más altas de ACV/EES en los participantes con PAS entre 140 y menos de 150 mm Hg o mayor o igual a 150 mm Hg. De manera similar, el promedio de PAD entre 85 y menos de 90 mm Hg y la PAD mayor de 90 mm Hg se asociaron con tasas significativamente más altas de ACV/EES.

Los valores más elevados de PAS y PAD también se correlacionaron con tasas más altas de eventos hemorrágicos. Se observó un aumento escalonado significativo con el promedio de PAS de entre 140 y

menos de 150 mm Hg, y con 150 mm Hg o mayor. El promedio de PAD elevada (mayor o igual a 90 mm Hg) se asoció con un riesgo significativamente más alto de hemorragia mayor, al igual que un promedio de PAD bajo (menor de 65 mm Hg).

El efecto de las dosis altas de edoxabán en relación con la warfarina en el criterio de valoración de ACV/EES fue uniforme en todo el intervalo de promedio de PAS, tanto en los valores más bajos como en los más elevados. El riesgo de ACV isquémico fue similar entre las dosis altas de edoxabán y la warfarina, sin modificación del efecto por el promedio de PAS.

La eficacia del edoxabán también fue uniforme respecto del promedio de PAD. El riesgo de ACV isquémico fue similar para las dosis elevadas de edoxabán y la warfarina, sin modificación del efecto por el promedio de PAD.

El edoxabán redujo significativamente los eventos hemorrágicos mayores sin heterogeneidad, basado en el promedio de PAS. Los criterios individuales de sangrado (ACV hemorrágico y hemorragia intracraneal [HIC]) también se redujeron de manera uniforme.

La relación entre el grupo de tratamiento, la hemorragia mayor y el promedio de PAD fue más compleja. Las dosis elevadas fueron neutrales, en relación con la warfarina, para los eventos hemorrágicos importantes en pacientes con PAD baja, pero se redujeron estos eventos en aquellos con PAD igual o mayor de 75 mm Hg. Estas dosis disminuyeron de manera uniforme y en forma significativa la HIC y el ACV hemorrágico, sin heterogeneidad, basado en el promedio de PAD.

Las dosis elevadas redujeron el riesgo del criterio secundario compuesto de ACV/EES, mortalidad cardiovascular o mortalidad por hemorragia, en comparación con la warfarina, de manera uniforme en todo el intervalo de promedio de PAS, al igual que el riesgo del compuesto de ACV/EES, IM, mortalidad cardiovascular o hemorragia mayor.

La eficacia del edoxabán para el compuesto de ACV/EES, mortalidad cardiovascular o mortalidad por hemorragia fue uniforme respecto del promedio de PAD. Sin embargo, existió heterogeneidad en relación con la eficacia para el criterio secundario compuesto de ACV/EES, IM, mortalidad cardiovascular o mortalidad por hemorragia. Las dosis altas fueron neutrales con respecto a la warfarina para el criterio secundario compuesto en pacientes con PAD baja (menor de 65 mm Hg), pero lo redujo en aquellos con PAD entre 65 y menos de 90 mm Hg.

Las dosis bajas de edoxabán y la warfarina mostraron una eficacia similar para el criterio principal, sin interacción por el promedio de PAS. Del mismo modo, no se observó interacción significativa entre la eficacia y el promedio de PAS para el ACV isquémico, que fue más frecuente con dosis bajas de edoxabán, independientemente de la PAS. Esta dosis tuvo un riesgo significativamente menor de ACV hemorrágico que el del grupo de warfarina en todo el intervalo de PAS. Se observaron hallazgos similares para el sangrado serio y la HIC. También la eficacia respecto

a los criterios compuestos de ACV/EES, mortalidad cardiovascular o mortalidad por hemorragia fue similar a la warfarina, sin interacción por el promedio de PAS, al igual que para el compuesto de ACV/EES, IM mortalidad cardiovascular o mortalidad por hemorragia.

Discusión

En este estudio se observó que el riesgo ajustado de eventos isquémicos y hemorragias aumentó con el promedio más alto de PAS o PAD. También se registró una asociación entre PAD baja y riesgo de hemorragias mayores. Estas observaciones son confusas y no implican una relación causal entre la PA y los eventos isquémicos o hemorrágicos. La eficacia y la seguridad del edoxabán, en comparación con la warfarina, no se modificaron respecto del promedio de PAS, incluso en pacientes con PA más alta. Los resultados fueron similares al evaluar la PAD, con una excepción, la reducción en el sangrado mayor con dosis altas fue más pronunciada en aquellos con valores de PAD más elevados.

El aumento de la tasa de eventos comenzó en sujetos con PA mayor de 130/80 mm Hg, valor definido como umbral para la hipertensión arterial en las *Hypertension Clinical Practice Guidelines* de 2017.

Los beneficios de las dosis elevadas de edoxabán frente a warfarina, con protección similar contra el ACV/EES y con reducciones significativas en el ACV hemorrágico, la hemorragia grave y los eventos cardiovasculares/mortalidad cardiovascular se mantuvieron sin modificación del efecto por el promedio de PAS, incluidos los pacientes con promedio de entre 130 y menos de 140 mm Hg, así como en aquellos con valores mayores de 140 mm Hg, lo que sugiere que la eficacia y seguridad del edoxabán se mantiene incluso en los casos de hipertensión arterial no controlada.

Se observó interacción entre el promedio de PAD y la hemorragia importante, con un beneficio más pronunciado en los pacientes con PAD elevada. En opinión de los autores, este hallazgo puede deberse al azar.

Conclusión

Entre los pacientes con FA y riesgo elevado de ACV inscritos en el estudio ENGAGE-AF TIMI 48, la eficacia y la seguridad de edoxabán fueron uniformes en todos los valores de PAS, mientras que la seguridad fue más pronunciada en pacientes con PAD elevada.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/164222

2 - Fibrilación Auricular en Pacientes con Cáncer Activo: Documento de Posición de Expertos y Recomendaciones

López-Fernández T, Martín-García A, Tamargo Menéndez J y colaboradores

Hospital Universitario La Paz, Madrid; Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España

[Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations]

Revista Española de Cardiología 72(9):749-759, Sep 2019

En este documento, los autores ponen de manifiesto la prevalencia alta de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer, con el riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, así como las características especiales del tratamiento.

La mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer puso de manifiesto la repercusión clínica de la cardiotoxicidad, con consecuencias tanto cardiovasculares (CV) como hematológicas y oncológicas, especialmente si conduce a la interrupción del tratamiento antineoplásico. La fibrilación auricular (FA) es una complicación frecuente en estos pacientes, con mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico. Al mismo tiempo, las preocupaciones sobre las repercusiones clínicas del tratamiento antineoplásico en el sistema CV alertaron sobre la importancia de un enfoque multidisciplinario. El propósito de los equipos de cardio-onco-hematología es facilitar el tratamiento de la oncología-hematología mediante el establecimiento de estrategias de prevención y tratamiento precoces para las diversas manifestaciones de cardiotoxicidad.

El objetivo de este documento fue proporcionar un enfoque multidisciplinario y práctico para la prevención y el tratamiento de la FA en pacientes con cáncer activo, definido como individuos que reciben tratamiento contra el cáncer, aquellos con diagnóstico de cáncer en el último año y los que presentan enfermedad metastásica.

Epidemiología de la FA

Las mejoras en el pronóstico del cáncer aumentaron de forma drástica la aparición de arritmias cardíacas, con mayor prevalencia en mayores de 65 años y en aquellos con enfermedad CV preexistente. La prevalencia de FA varía de un estudio a otro. Los pacientes con cáncer incluidos en el estudio *REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke* (REGARDS) fueron 20% más propensos a tener FA que aquellos sin cáncer, incluso cuando no recibían tratamiento antineoplásico. La aparición de FA durante el tratamiento se asocia con un riesgo 2 veces mayor de un evento tromboembólico y un riesgo 6 veces mayor de insuficiencia cardíaca (IC).

Opciones de tratamiento

El tratamiento de la FA es similar al de la población sin cáncer activo. El objetivo final es mejorar los síntomas, controlar la arritmia y prevenir el accidente cerebrovascular (ACV) y la embolia sistémica. La

decisión de intentar controlar la frecuencia cardíaca (FC) o el ritmo cardíaco (RC) debe ser personalizada; además de los objetivos generales, se debe minimizar el riesgo de complicaciones CV, evitar las interrupciones del tratamiento oncológico y reducir las interacciones farmacológicas.

En pacientes inestables se debe considerar la cardioversión eléctrica de emergencia. En enfermos con FA de inicio reciente, se deben corregir los factores desencadenantes potencialmente reversibles.

En general, en pacientes estables se prefiere una estrategia de control de la FC, debido a la menor posibilidad de mantener el ritmo sinusal (RS). Esta estrategia también se recomienda en enfermos de edad avanzada, aquellos con cardiopatías o con la aurícula izquierda dilatada, en pacientes con buen control de los síntomas y aquellos con mal pronóstico del cáncer o en cuidados paliativos.

Los avances en las técnicas y la introducción de la nueva generación de catéteres contribuyeron a simplificar los procedimientos de ablación y ampliaron su uso a casos más complejos. Se debe considerar el procedimiento cuando otras estrategias fallaron o cuando existe una alta probabilidad de interacciones farmacológicas.

El cáncer activo se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, que depende de las características del tumor (ubicación, histología, estadio) y de los efectos adversos del fármaco utilizado.

En ausencia de escalas de estratificación específicas, se recomienda utilizar los puntajes CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para estratificar y reevaluar periódicamente el riesgo en pacientes con FA no valvular.

Si bien existen 3 clases de anticoagulantes, la información disponible es insuficiente. La decisión de la clase a utilizar debe ser personalizada. Se aconseja evitar los antiagregantes plaquetarios en pacientes con cáncer activo anticoagulados.

No se aconseja la utilización de los antagonistas de la vitamina K (AVK) debido a que la seguridad y la efectividad dependen de una ventana terapéutica estrecha y a la dificultad de lograr una anticoagulación eficaz. La terapia simultánea con antineoplásicos aumenta el riesgo de trombosis y hemorragia, y reduce la probabilidad de mantener una anticoagulación eficaz. Se deben reservar los AVK para los pacientes con FA valvular y con valores de razón internacional normalizada (RIN) que pueden mantenerse dentro del objetivo.

A pesar de la falta de información, a menudo se indican heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como profilaxis del tromboembolismo en pacientes con FA. Su uso a largo plazo está limitado, pero se la puede considerar en caso de interacciones graves entre los antineoplásicos y los anticoagulantes orales (ACO), o la escasa tolerancia a estos últimos.

Los ACO directos (ACOD) constituyen el tratamiento de elección en pacientes con FA no valvular, superiores a los AVK en términos de eficacia, tolerancia y seguridad.

Los resultados de 3 ensayos clínicos aleatorizados recientes en pacientes con cáncer, comunicaron que el edoxabán, el rivaroxabán y el apixabán fueron más seguros y eficaces que la dalteparina para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente.

La información con respecto a la seguridad y la eficacia de los ACOD como profilaxis del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FA y cáncer activo es menos fuerte, ya que estos enfermos fueron excluidos de los ensayos fundamentales. El análisis *post hoc* del estudio ARISTOTLE no mostró diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos o hemorragias graves en pacientes con cáncer o sin él, y mostró que el apixabán tenía un perfil de seguridad y eficacia más favorable que la warfarina en ambas poblaciones. El edoxabán fue similar a la warfarina en la prevención de eventos embólicos y no aumentó el riesgo de hemorragia. En comparación con la warfarina, el edoxabán se asoció con una reducción del riesgo del 46% para el compuesto de ACV isquémico, embolia sistémica e infarto de miocardio.

Respecto de la prevención, se recomiendan las mismas estrategias que la población general. Se comunicó que la profilaxis con metoprolol o losartán reduce la incidencia de FA posoperatoria en pacientes con valores de propéptido cerebral N-terminal (NT-proBNP) elevados después de la cirugía de cáncer de pulmón.

Circunstancias especiales

En pacientes con IC y FA no valvular, debe limitarse la duración del tratamiento combinado anticoagulante y antiagregante debido al aumento del riesgo de hemorragia, particularmente en presencia de tumores digestivos, del tracto genitourinario o del sistema nervioso central. En el síndrome coronario agudo puede considerarse la triple terapia por al menos un mes, y puede extenderse hasta 3 a 6 meses en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico. Se prefiere al clopidogrel sobre otros inhibidores de P2Y₁₂ en las terapias combinadas, ya que tiene menor riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento siempre debe adaptarse al riesgo isquémico y hemorrágico individual.

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente; además de los efectos del tratamiento, también puede deberse a la invasión de la médula ósea, al hipersplenismo y a la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunitario o no inmunitario. El riesgo tromboembólico no disminuye el riesgo de sangrado. No existen contraindicaciones absolutas para la terapia anticoagulante en pacientes con puntajes CHA₂DS₂-VASc de 2 o más, o plaquetopenia superior a 50 x 10⁹/l. En pacientes con FA valvular con valores de RIN estables se puede contemplar el tratamiento con AVK, en ausencia de interacciones farmacológicas significativas. Las HBPM pueden considerarse una alternativa a corto plazo, y los ACOD son una opción interesante para la FA no valvular, nuevamente en ausencia de interacciones farmacológicas.

La enfermedad renal crónica aumenta el riesgo isquémico y el hemorrágico. Se comunicó que los ACOD son más seguros y eficaces que los AVK en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de más de 30 ml/min. El apixabán tiene la tasa de eliminación renal más baja de todos los ACOD. El dabigatrán, por el contrario, tiene la tasa de eliminación renal más alta y pierde su efecto protector contra el sangrado en pacientes con una TFG de menos de 50 ml/min.

Actualmente, los ACOD están contraindicados en pacientes con FA valvular y la recomendación estándar es mantener la terapia de AVK, con monitorización estricta de RIN. Las HBPM pueden usarse como una alternativa temporal en caso de IF graves o intolerancia oral durante el tratamiento del cáncer.

Conclusiones y recomendaciones finales

Se deben identificar y tratar los factores de riesgo CV y las comorbilidades asociadas con la FA. Los pacientes con FA preexistente o con diagnóstico reciente deben ser evaluados por un equipo cardio-onco-hematológico para optimizar el tratamiento. En general, se prefiere el control de la FC, debido al poco éxito del enfoque del control del RC. La elección del tratamiento antitrombótico debe guiarse por los puntajes del CHA₂DS₂-VASc. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta el riesgo de sangrado. En los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral reumática moderada a grave, la decisión de mantener el tratamiento con AVK o cambiar a una HBPM debe considerarse caso por caso. Aunque no hay datos directos sobre el uso de ACOD en pacientes con FA no valvular, estos anticoagulantes son seguros y eficaces y, en opinión de los autores, deberían ser el tratamiento de elección en este contexto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164224

3 - Anticoagulantes Orales Directos: ¿Enfoque Novedoso para el Tratamiento de la Trombosis en Pacientes Pediátricos?

Mikler J, Samoš M, Mokřán M y colaboradores

Comenius University in Bratislava, Martin, República de Eslovaquia

[Direct Oral Anticoagulants: Novel Approach for the Treatment of Thrombosis in Pediatric Patients?]

Pediatric Cardiology, 40(7):1431-1438, Oct 2019

Se encuentran bajo investigación los anticoagulantes orales directos dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán. Hasta el momento se cuenta con resultados que permiten ser optimistas respecto a su utilidad en pediatría, si bien la experiencia clínica es limitada.

En pediatría, la trombosis venosa (TV) es una enfermedad rara, pero posiblemente mortal en ciertos pacientes. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) ofrecen varias ventajas en comparación con los agentes tradicionales, como su administración oral, acciones de inicio y luego de la suspensión cortas, perfil farmacológico predecible, bajo riesgo de interacciones entre alimentos y medicamentos, y no es necesario realizar una evaluación de laboratorio rutinaria. Si bien estas ventajas favorecerían su utilización en el tromboembolismo venoso (TEV), la experiencia clínica es muy limitada. Este trabajo revisó los datos actuales de estudios previos y posteriores a la comercialización que informaron la utilización de ACOD para el tratamiento de la trombosis en pacientes pediátricos.

Anticoagulantes orales directos

Se dispone, para utilización clínica, del inhibidor directo de la trombina dabigatrán, así como varios inhibidores directos del factor Xa (IFXa), como rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Además, el betrixabán, un nuevo IFXa, se encuentra en estudio en ensayos clínicos de fase III.

El dabigatrán etexilato es una prodroga que se convierte rápidamente en la forma activa dabigatrán, que, al inhibir directamente la trombina de forma dependiente de la dosis, evita la formación de coágulos. El metabolismo es independiente del sistema enzimático citocromo P450 (CYP), pero podría verse afectado por la glucoproteína P. Por lo tanto, el cambio de la capacidad de transporte de esta glucoproteína debido a un inhibidor potente podría afectar los niveles plasmáticos de dabigatrán. Su vida media plasmática es de 14 a 17 horas, y se elimina principalmente por el riñón. En el ensayo RE-COVER, el dabigatrán fue tan eficaz como la warfarina en el tratamiento de la TV aguda, con un perfil de seguridad similar y sin necesidad de monitorización de laboratorio. Además, se demostró que su uso prolongado fue eficaz y con menor riesgo de hemorragia clínicamente relevante que la warfarina.

El rivaroxabán se absorbe rápidamente, tiene alta biodisponibilidad, se une a las proteínas plasmáticas y se elimina de forma dual, sin cambios por los riñones o después de la transformación metabólica (principalmente por las enzimas CYP) por los riñones y el sistema hepatobiliar. Su vida media plasmática es de 5 a 9 horas en adultos jóvenes y de 11 a 13 horas en los mayores. Se lo evaluó para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar y para el tratamiento prolongado del TEV. Se demostró su no inferioridad ni superioridad con respecto al tratamiento estándar del TEV recurrente, y demostró un perfil de riesgo-beneficio mejorado de la anticoagulación.

El apixabán posee un perfil farmacológico muy favorable. Es una molécula activa que tiene una farmacocinética lineal, absorción independiente de los alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en aproximadamente 3 a 4 horas, y su vida media de eliminación promedio de 8 a 15 horas. Se metaboliza por enzimas CYP (principalmente por CYP 3A4), también es un sustrato para la glucoproteína P y su eliminación está mediada por el metabolismo, los riñones y la excreción en el tubo digestivo.

Los inductores/inhibidores potentes del CYP y la glucoproteína P podrían afectar sus niveles plasmáticos y su actividad. En adultos se evaluó para el tratamiento de la TV aguda y el tratamiento prolongado del TEV. En el estudio AMPLIFY no fue inferior a la terapia estándar y se asoció con una tasa significativamente menor de sangrado. En el ensayo AMPLIFY-EXT, el tratamiento prolongado redujo el riesgo de TEV recurrente, sin aumentar la tasa de hemorragias graves.

El edoxabán tiene una absorción rápida, una farmacocinética lineal, sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 1.5 hora y su vida media es 10 a 14 horas. Sufre biotransformación, principalmente por medio de hidrólisis, su metabolismo es mayoritariamente independiente del CYP, es un sustrato para la glucoproteína P y se elimina a través del sistema hepatobiliar (60%) y los riñones. En adultos con TEV se demostró que el edoxabán no fue inferior al tratamiento estándar, y causó menos hemorragias.

Finalmente, el betrixabán fue aprobado para la prevención (no para el tratamiento) de la TV. Posee una absorción rápida y alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 4 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad se ve afectada por los alimentos grasos. Se elimina principalmente por vía hepatobiliar, probablemente a través de la glucoproteína P; se metaboliza mínimamente y tiene la depuración renal más baja. La administración conjunta de inductores/inhibidores fuertes de la glucoproteína P podría cambiar significativamente sus niveles y su actividad plasmática. Se informó su efectividad y seguridad en la prevención del TEV en adultos con enfermedades agudas.

Utilización en pediatría

Dabigatrán

Se realizaron algunas experiencias *in vitro*, con el interrogante de si el resultados de estas observaciones se pueden aplicar *in vivo*. En un ensayo clínico de fase II en niños (de 1 a menos de 12 años) con TV que recibieron dabigatrán etexilato basada en un nomograma ajustado por edad y peso, se informó que la relación farmacocinética/farmacodinamia fue similar a la observada en adultos. No se observaron eventos adversos graves, sin embargo, no se cuenta con un estudio clínico de fase III y las experiencias en la TV infantil o adolescente aún son muy limitadas, solo para pacientes inscritos en ensayos clínicos.

Además, no hay información respecto al enfoque del sangrado inducido por el dabigatrán en pacientes pediátricos. Si bien el idarucizumab fue eficaz en un caso de sobredosis de dabigatrán en una niña de 15 años que presentó sangrado leve de las encías, no hay otros datos al respecto.

Rivaroxabán

El rivaroxabán se encuentra en estudio en la trombosis pediátrica en varios ensayos clínicos de fases I a III. Se informaron varias experiencias en el tratamiento de la trombofilia hereditaria o la trombosis pediátrica. También se realizaron algunas experiencias *in vitro*. Se sugirió que los adolescentes pueden manifestar niveles máximos y mínimos más bajos después del uso de rivaroxabán, en comparación con los adultos, pero parecen tener curvas farmacocinéticas similares durante su fase de eliminación.

Recientemente se completó un estudio que evaluó 59 niños de 0.5 a 18 años, y mostró que la dosis única ajustada por peso tuvo perfiles farmacológicos predecibles. El estudio EINSTEIN-Jr (de fases II y III) evaluará su eficacia y seguridad, así como las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas en diversas manifestaciones de la TV.

Existen experiencias clínicas (excluidos los sujetos inscriptos en ensayos clínicos) en pacientes pediátricos con coagulopatías tromboticas hereditarias graves o TV. Los datos apoyan su eficacia y seguridad relativa en la población pediátrica, pero se necesitarán más datos sobre este tema.

Apixabán

No existen publicaciones de ensayos clínicos o informes de casos con respecto al apixabán. Sin embargo, varios estudios están actualmente en curso. Uno de ellos evalúa su farmacocinética/farmacodinamia administrado como estrategia preventiva en niños de 37 semanas a 18 años con riesgo de TV o de trombosis arterial. El estudio PREVAPIX-ALL compara los resultados del tratamiento con la dosis profiláctica, frente a ninguna anticoagulación, en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico de células T o B que reciben quimioterapia con asparaginasa y presentan un dispositivo de acceso venoso central.

Edoxabán y betrixabán

Con respecto al edoxabán y al betrixabán, solo hay un estudio clínico en curso con el primero de ellos. En esta fase I, se lo administrará a una dosis equivalente a dosis altas y bajas para adultos, a niños de 0 a 18 años que requieren anticoagulación oral como dosis única. El criterio principal de valoración es evaluar el perfil farmacocinético/farmacodinámico. No hay datos sobre el uso de betrixabán.

Cuestiones a resolver

En pediatría existe la necesidad de dosis ajustadas por edad y peso. Esto se corresponde con el diseño de ensayos clínicos de fase III con dabigatrán y rivaroxabán. Con dabigatrán, el ajuste se estimó para lograr una exposición equivalente a una dosis de 150 mg dos veces al día en adultos. En el estudio clínico de fase III de rivaroxabán, se lo administrará en un régimen de dosis diaria total equivalente a 20 mg, ajustada al peso corporal, una vez al día, en niños con peso corporal ≥ 30 kg; aquellos con un peso inferior a 30 kg recibirán una dosis sustancialmente mayor (en mg/kg) para lograr una exposición similar a la de adultos jóvenes tratados con 20 mg/día.

No hay conocimiento con respecto al enfoque del sangrado inducido por ACOD. En adultos, se basa en la gravedad del sangrado. Como tienen una vida media relativamente corta, su suspensión junto con medidas de apoyo a menudo es eficaz. Este enfoque probablemente podría aplicarse también en pediatría. Con dabigatrán, la hemodiálisis es una opción posible para el tratamiento del sangrado moderado a intenso; sin embargo, no hay experiencia con este abordaje.

Finalmente, el uso de ACOD en pediatría no está aprobado por ninguna agencia de regulación médica.

Conclusión

Los ACOD se encuentran bajo investigación en pacientes pediátricos con riesgo de TEV o con TEV en varios ensayos clínicos de fase III. Si los resultados de estos estudios son positivos, es probable que estos agentes amplíen las posibilidades de anticoagulación oral en pediatría.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164220

Originales destacados

4 - Reducción de la Incidencia en Pacientes con Fibrilación Auricular: Edoxabán frente a Warfarina

Bergmark B, Kamphuisen P, Giugliano R y colaboradores

Circulation 140(22):1792-1801, Nov 2019

El sangrado es una complicación importante de numerosas terapias cardiovasculares, incluidos anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos y procedimientos invasivos. La hemorragia conduce al daño directo del paciente y al cese de los fármacos cardiovasculares, lo cual puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos.

En ensayos y registros clínicos se utilizan ampliamente varias escalas para la clasificación de los eventos hemorrágicos, incluidos los puntajes de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), el *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* (GUSTO) y el *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC). Existe poca información con respecto a la comparación de estas escalas en una sola cohorte de pacientes en riesgo con fibrilación auricular (FA). En este trabajo, los autores aplicaron los cuatro puntajes en pacientes con FA y riesgo elevado de accidente cerebrovascular (ACV) inscritos en el estudio *Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation* (ENGAGE AF)-TIMI 48, de edoxabán frente a warfarina. Los objetivos fueron comparar las tasas de hemorragias y la proporción de sangrados fatales en escalas de hemorragia consolidadas, para investigar la seguridad del edoxabán en relación con la warfarina.

En el estudio a doble ciego ENGAGE AF-TIMI 48 se asignaron al azar un total de 21 105 adultos con FA con riesgo elevado de ACV (puntaje CHADS₂ ≥ 2), en una proporción de 1:1:1, a un régimen de dosis más altas de edoxabán (HDER, 60 mg al día), otro a dosis más bajas (LDER, 30 mg al día) o warfarina. En ambos grupos de edoxabán, la dosis se redujo a la mitad si se cumplía alguno de los siguientes criterios durante el estudio: depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, peso ≤ 60 kg o uso de verapamilo o quinidina, ambos inhibidores potentes de la glucoproteína P. La mediana de seguimiento fue de 2.8 años. Los hallazgos principales del ensayo fueron que ambos regímenes de dosis de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en la prevención de ACV/evento embólico sistémico (EES), y que ambos regímenes redujeron significativamente la hemorragia grave según la ISTH.

Para el presente análisis los eventos hemorrágicos fueron analizados con cada una de las otras 3 escalas.

Los criterios fueron, para ISTH (grave, clínicamente relevante, no grave y leve), TIMI (grave, leve y mínimo), GUSTO (grave/potencialmente mortal [PM], moderado y leve) y BARC (5, 3a/b/c, 2 y 1). Se definió como hemorragia fatal cuando un evento condujo directamente a la muerte dentro de los 7 días.

Se informó un total de 10 311 eventos hemorrágicos, de los cuales 1534 no se clasificaron como notorios y, por lo tanto, no cumplieron con los criterios mínimos para las escalas ISTH o TIMI, con lo que quedó un total de 8777 eventos registrados para estas 2 escalas. La comparación de los eventos hemorrágicos más graves en cada escala muestra que ISTH grave fue más frecuente (1289), seguida de TIMI grave (548), GUSTO grave/PM (347) y BARC 3c+5 (276).

Las hemorragias que cumplieron con los criterios para ISTH grave se clasificaron como menos graves por otras escalas. De las 1289 hemorragias graves por ISTH, 547 (42%) se clasificaron como TIMI grave, 333 (26%) como TIMI leve y 410 (32%) como TIMI mínima. Las hemorragias graves de la ISTH se distribuyeron de manera similar en las categorías de las escalas GUSTO y BARC, y solo una minoría de las hemorragias graves de la ISTH cumplieron los criterios para la clasificación de eventos más graves en las escalas GUSTO y BARC. Debido a las definiciones menos estrictas para los tipos de hemorragias menos graves, menos hemorragias graves por ISTH fueron fatales (8.7%) que TIMI grave (20.4%), GUSTO grave/PM (32.3%) o BARC 3c+5 (40.6%).

La disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl fue el criterio que explicó la mayoría de los eventos (869 de 1289, 67%) clasificados como graves en la escala ISTH, pero como menos graves en las escalas TIMI, GUSTO o BARC. Las disminuciones ≥ 2 g/dl y < 3 g/dl representaron 270 de los 407 (66%) eventos principales de ISTH clasificados como TIMI mínimo. Del mismo modo, los eventos hemorrágicos con una disminución ≥ 3 y < 5 g/dl representaron 325 de los 332 (98%) eventos graves de la ISTH clasificados como TIMI leves. Se observaron patrones paralelos con las escalas GUSTO y BARC.

Dentro de cada escala, el menor riesgo de sangrado del edoxabán en relación con la warfarina fue más pronunciado para los eventos más graves. Dentro de la escala ISTH, la HDER redujo el riesgo de hemorragia importante en un 20% en relación con la warfarina, en comparación con solo el 13% por cualquier sangrado. Se observaron tendencias paralelas para las escalas TIMI, GUSTO y BARC, y para LDER en comparación con warfarina. Los resultados fueron idénticos en los análisis de sensibilidad que examinaron la escala ISTH en la cohorte modificada de intención de tratar sin censurar durante la interrupción del fármaco del estudio, con reducciones con HDER del 20% (*hazard ratio* [HR]: 0.80; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.71 a 0.91), del 14% (HR: 0.86; IC 95%: 0.80 a 0.92) y del 13% (HR: 0.87; IC 95%: 0.82 a 0.92) para ISTH



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

grave, ISTH grave + clínicamente relevante no grave, y cualquier hemorragia por ISTH, respectivamente. Este patrón también se observó cuando los eventos hemorrágicos se clasificaron de mayor a menor en las escalas ISTH, GUSTO y BARC. A medida que disminuyó la gravedad, la frecuencia de eventos aumentó por un factor de más de 10. Los resultados también fueron paralelos para LDER frente a warfarina, aunque con mayor magnitud general de reducción en el sangrado observado con LDER. Se observaron tendencias comparables cuando los eventos se estratificaron por ubicación (hemorragia gastrointestinal [HGI] o no HGI). La HGI fue significativamente más frecuente en pacientes tratados con HDER, pero no con LDER, en comparación con warfarina. Para las no HGI, el HDER mostró menos hemorragias que la warfarina, con un riesgo progresivamente menor al aumentar la gravedad de la hemorragia. Estos patrones también se observaron para LDER frente a warfarina, aunque, en general, LDER tuvo tasas significativamente más bajas de HGI que la warfarina.

Se observó una tendencia hacia un resultado clínico neto más favorable con HDER cuando se utilizaron definiciones más graves para hemorragia grave. Para el resultado clínico neto primario definido como ACV/EES o ISTH hemorragia grave, hubo una reducción del 16% con HDER en comparación con warfarina. Esta reducción aumentó a 25% para el ACV/EES o TIMI hemorragia grave, 29% para el ACV/EES o GUSTO grave/PM y 30% para ACV/EES o BARC 3c+5.

Cuando se evaluó el resultado clínico neto para LDER, las reducciones de ISTH grave, TIMI grave, GUSTO grave/PM y BARC 3c+5 fueron del 30%, 21%, 16% y 11%, respectivamente.

Entre los pacientes con FA y riesgo elevado de ACV tratados con edoxabán o warfarina, se observó una diferencia mayor de 4 veces en la frecuencia de eventos. La seguridad relativa del edoxabán, en comparación con la warfarina, fue mayor para los eventos hemorrágicos más graves en las 4 escalas.

En opinión de los autores, en una gran cohorte de pacientes asignados al azar a edoxabán o warfarina y con eventos de sangrado adjudicados, las tasas de sangrado varían de manera importante, dependiendo de la escala utilizada. Independientemente de la escala de sangrado empleada, se observó mayor seguridad relativa del edoxabán en comparación con la warfarina, con los eventos de sangrado más graves. Este hallazgo fue congruente tanto para ambos regímenes de dosis como para las HGI y las no HGI.

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia son, a menudo, los que también tienen mayor riesgo de eventos isquémicos, y en este análisis se registró que el mayor beneficio neto con HDER se obtuvo para la combinación de un evento isquémico grave (ACV/EES) más el evento hemorrágico más grave (BARC 3c+5).

Los resultados respecto de la LDER son menos relevantes clínicamente dado que esta dosis no está aprobada para uso clínico, pero ilustra la reducción pronunciada en los eventos hemorrágicos más graves. Entre los pacientes con FA y riesgo elevado de ACV tratados con edoxabán

o warfarina, hubo una diferencia mayor de 4 veces en la frecuencia de eventos hemorrágicos graves en 4 escalas hemorrágicas de utilización frecuente. La seguridad del edoxabán, en comparación con la warfarina, tendió a aumentar con la mayor gravedad del sangrado, y la dirección de esta tendencia fue uniforme tanto para la HGI como para la no HGI.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/164223

5 - Factores de Riesgo de Mortalidad, Accidente Cerebrovascular y Sangrado e Importancia del Abordaje Integral de la Fibrilación Auricular

Bassand J, Accetta G, Kakkar A y colaboradores

PLoS ONE 13(1):1-17, Ene 2018

El riesgo de mortalidad, accidente cerebrovascular (ACV) o embolismo sistémico (ES) y sangrado está considerablemente aumentado en pacientes con fibrilación auricular (FA), la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. El tratamiento de pacientes con FA consiste en el uso de fármacos destinados a lograr el control del ritmo o la frecuencia cardíaca, y la administración de anticoagulantes para prevenir el ACV/ES en los pacientes de alto riesgo y sin contraindicaciones. En un estudio previo realizado por los autores con los datos del registro *Global Anticoagulant Registry in the FIELD—Atrial Fibrillation* (GARFIELD-AF), la mortalidad fue el evento adverso más frecuente a los 2 años, con índices muy superiores en comparación con los de ACV/ES o de sangrado importante. La mortalidad vinculada con el ACV representó menos del 10% del total de los decesos.

En el presente estudio se analizan las variables de evolución clínica a los 2 años para 28 628 pacientes con diagnóstico reciente de FA, reclutados en las tres primeras cohortes del GARFIELD-AF. El objetivo primario fue identificar las variables asociadas con el riesgo de los criterios principales de valoración (mortalidad, ACV/ES y sangrado), en tanto que el objetivo secundario fue conocer la adhesión a las recomendaciones vigentes en términos del tratamiento farmacológico de las comorbilidades que afectan significativamente la evolución clínica, como la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la enfermedad vascular y la enfermedad renal crónica (ERC).

En el registro GARFIELD-AF se incluyen pacientes de ambos sexos, de 18 años o más, con FA no valvular diagnosticada según procedimientos estándar en las 6 semanas previas y con, al menos, un factor de riesgo para ACV; los pacientes se incorporan de manera prospectiva y consecutiva en centros seleccionados aleatoriamente, representativos de los distintos entornos de práctica clínica.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos, el ámbito de asistencia, el tipo de FA, la fecha y el método de diagnóstico, los síntomas, el tratamiento

antitrombótico (antagonistas de la vitamina K [AVK], anticoagulantes orales directos [ACOD], no AVK, y antiagregantes plaquetarios) y los fármacos cardiovasculares. El riesgo de ACV y de hemorragia se determinó, retrospectivamente, por medio del CHA₂DS₂-VASc y el HAS-BLED. Durante el seguimiento, los datos se recogieron cada 4 meses hasta los 2 años; se consideraron en especial la mortalidad por causas cardiovasculares y la mortalidad por causas no cardiovasculares, el ACV/ES y los eventos hemorrágicos.

La enfermedad vascular consistió en la enfermedad arterial periférica o la enfermedad coronaria, con antecedente de síndromes coronarios agudos (SCA); la ERC se clasificó, según las guías de la *National Kidney Foundation*, en estadio moderado a grave (estadios 3 a 5), o leve (estadio 1 y 2). La ICC se definió en pacientes con antecedente clínico o con síntomas actuales, o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos del 40%. Los fármacos recomendados en la ICC son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), los betabloqueadores (BB), los bloqueadores de la aldosterona y los diuréticos de asa; la aspirina, las estatinas, los IECA/BRA y los BB son los fármacos recomendados para la enfermedad vascular, y los IECA/BRA, los recomendados para la ERC. La incidencia de eventos clínicos graves se expresa como índices de eventos por cada 100 persona-años (PA), estimados con modelos de Poisson, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR), con IC 95%; en estos se consideraron diversas variables como la edad (< 65, 65 a 69, 70 a 74 y 75 años o más), el sexo, la etnia, el hábito de fumar, la presencia de diabetes e hipertensión arterial, el antecedente de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT)/ES, el antecedente de sangrado, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular, la ERC moderada a grave, el tratamiento con anticoagulantes, el tipo de FA (de reciente diagnóstico [no clasificada], paroxística, persistente o permanente) y el consumo de alcohol.

La muestra para los análisis incluyó a 28 628 pacientes con FA, registrados en el GARFIELD-AF entre marzo de 2010 y octubre de 2014, con seguimiento a los 2 años. Los pacientes se reclutaron en 1048 centros, representativos de la práctica clínica rutinaria de 32 países. La mediana de edad al inicio fue de 71 años (63 a 78 años) y el 44.4% era de sexo femenino. Las medianas del puntaje del CHA₂DS₂-VASc y del HAS-BLED fueron 3.0 (rango intercuartílico [RIC]: 2.0 a 4.0) y de 1.0 (RIC: 1.0 a 2.0), respectivamente.

En el momento del diagnóstico de FA, el 63.3% de los enfermos recibió anticoagulantes (AVK, 46.3%; ACOD con antiagregantes plaquetarios o sin ellos, 17%), el 24.5% fue tratado con un único antiagregante plaquetario y el 12.2% no recibió ni anticoagulantes ni antiagregantes plaquetarios. Entre los pacientes con

ICC, el 11.7% de los enfermos no recibía tratamiento farmacológico; los índices de prescripción de las terapias recomendadas en las guías de práctica clínica fueron del 25.1% (para un fármaco), del 33.6% para dos fármacos, del 23.3% para tres agentes y del 6.4% para cuatro fármacos; las cifras no estuvieron afectadas por el estadio de la insuficiencia cardíaca (clase de la *New York Heart Association* [NYHA] I a II, respecto de clase NYHA III a IV).

Entre los pacientes con enfermedad vascular, el 6% no recibía tratamiento farmacológico; el 17% recibía un fármaco, el 28.9% estaba tratado con dos agentes, el 31.7%, con 3 fármacos y el 16.4%, con 4 agentes. El 36.1% de los pacientes con ERC recibía tratamiento con IECA o BRA, agentes que se asocian con retraso del deterioro de la función renal.

Durante los 2 años de seguimiento, los índices de mortalidad por cualquier causa, ACV/ES y sangrado importante (primeros eventos) fueron de 3.84 (IC 95%: 3.68 a 4.02), 1.27 (IC 95%: 1.18 a 1.38) y 0.71 (IC 95%: 0.64 a 0.79) por cada 100 PA, respectivamente. El índice de mortalidad por causa cardiovascular fue de 1.46 (IC 95%: 1.36 a 1.57) por cada 100 PA; estos decesos representaron el 37.9% de la totalidad de los fallecimientos. El índice de mortalidad por causas no cardiovasculares fue de 1.44 (IC 95%: 1.34 a 1.55) por cada 100 PA y representó el 37.4% de la totalidad de los decesos. Las causas más comunes de mortalidad fueron la ICC (12.1% del total de los fallecimientos) y los tumores malignos (11.1% de todos los decesos).

El 70.6%, 10.6% y 18.9% de los eventos de ACV que ocurrieron durante el seguimiento fueron de tipo primariamente isquémico, hemorragia intracerebral y no determinado, respectivamente. Los eventos de sangrado fueron, en general, no clínicamente relevantes (57.7%); en el 42.3% y 6.9% de los casos se produjeron eventos de sangrado importante y de sangrado fatal, respectivamente. Los índices de infarto agudo de miocardio/SCA y de ICC (de reciente diagnóstico o agravamiento de enfermedad preexistente) fueron de 0.68 (IC 95%: 0.61 a 0.75) y de 1.96 (IC 95%: 1.84 a 2.08) por cada 100 PA, respectivamente.

En los modelos con ajuste, los factores asociados con riesgo aumentado de mortalidad fueron la edad, la etnia (otras, respecto de etnia caucásica/hispana/latina), el tabaquismo, la diabetes, el antecedente de ACV/AIT/ES, el antecedente de sangrado, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular, la ERC moderada a grave y las formas de FA no paroxística.

Los factores asociados con riesgo aumentado de ACV/ES fueron la edad, el sexo femenino, "otras etnias", el antecedente de ACV/AIT/ES, la ICC, la enfermedad vascular, la ERC moderada a grave y el consumo importante de alcohol.

La edad, la enfermedad vascular, la ERC moderada a grave y el tratamiento con anticoagulantes fueron factores asociados de manera independiente con mayor riesgo de sangrado. Asimismo, el consumo creciente de alcohol tendió a vincularse con incremento del riesgo de sangrado ($p < 0.0001$), en tanto que el

tabaquismo actual o pasado se asoció con incremento sustancial, aunque no significativo, del riesgo de sangrado.

Los sujetos asiáticos tuvieron riesgo más bajo de mortalidad y de sangrado importante respecto de los pacientes de otras etnias; presentaron riesgo reducido de comorbilidades, sobre todo de ERC (7.5%, respecto de 11.09%; $p < 0.0001$), y edad significativamente inferior (mediana de 69 años en comparación con mediana de 72 años; $p < 0.0001$). El tratamiento con anticoagulantes se asoció con riesgo reducido de mortalidad y de ACV/ES, pero con riesgo más alto de sangrado importante.

Los índices de mortalidad, ACV/ES y sangrado importante aumentaron progresivamente en la medida en que se incrementaron los puntajes del CHA₂-DS₂-VASc. Los factores que influyen en la incidencia de eventos clínicos graves (muerte, ACV/ES

y sangrado importante) no han sido investigados en cohortes amplias internacionales de pacientes no seleccionados, con FA de reciente diagnóstico. Los resultados del presente estudio realizado con más de 28 000 enfermos del registro GARFIELD-AF indican que la edad, el antecedente de ACV/ES, la enfermedad vascular y la ERC constituyen factores de riesgo de los tres criterios principales de evolución clínica, es decir la mortalidad, el ACV/ES y el sangrado importante.

El estudio permitió identificar diversas variables que se vinculan con la aparición de uno o más eventos clínicos, y puso de manifiesto la importancia del tratamiento integral de la FA, el cual no consiste únicamente en el uso de anticoagulantes; de hecho, la ICC, la enfermedad vascular y la ERC deben ser correctamente identificadas y tratadas según las pautas establecidas en las guías de práctica clínica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164225

Contacto directo

con los especialistas de SIIC

Los especialistas que integran los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC responderán las consultas de los profesionales lectores de esta publicación. Consulte la nómina en <https://www.siicsalud.com/main/siicestr.php>. En caso de inconveniente o limitación del médico requerido, el pedido se deriva al especialista que consideremos mejor relacionado con el tema. Remita su consulta a relaciones.profesionales@siic.info

(Las solicitudes de copias de artículos, consultas a base de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo)

con los autores de Informes Destacados

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Temas Maestros.

TM N°	Título	Dirección
1	Reducción de la Incidencia en Pacientes...	● Dr. B. A. Bergmark. TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU. Email: bbergmark@bwh.harvard.edu
2	Fibrilación Auricular en Pacientes...	● Dra. T. López-Fernández. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Planta 1, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España. Email: tlfernandez8@gmail.com
3	Anticoagulantes Orales Directos:...	● Dr. M. Samos. Department of Internal Medicine I, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Kollarova 2, 036 59 Martin, República de Eslovaquia. Email: matej.samos@gmail.com
4	Reducción de la Incidencia en Pacientes...	● Dr. B. A. Bergmark. TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 60 Fenwood Rd, Ste 7022, Boston, MA 02115, EE.UU. Email: bbergmark@bwh.harvard.edu
5	Factores de Riesgo de Mortalidad...	● Dr. J-P. Bassand. Department of Cardiology-EA 3920, University of Besançon, Besançon, Francia. Email: jpbassand@tri-london.ac.uk

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	¿Cuál de las siguientes variables puede afectar la seguridad de edoxabán en pacientes con fibrilación auricular?	A) Presión arterial diastólica por encima de 75 mm Hg. B) presión arterial diastólica menor de 80 mm Hg. C) Presión arterial sistólica mayor de 150 mm Hg. D) Presión arterial sistólica menor de 60 mm Hg. E) Ninguna de las mencionadas.
2	Con respecto a la incidencia de fibrilación auricular (FA) en el estudio REGARDs, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) La FA es poco prevalente en pacientes con cáncer. B) La prevalencia de FA en pacientes con cáncer es similar a la de la población general. C) Existe una elevada propensión a presentar FA en pacientes con cáncer. D) No se observaron casos de FA en el estudio. E) Este estudio no investigó sobre la FA en pacientes con cáncer.
3	De los anticoagulantes orales directos disponibles, ¿cuál es el único que es un inhibidor directo de la trombina?	A) Dabigatrán. B) Rivaroxabán. C) Apixabán. D) Edoxabán. E) Betrixabán.
4	En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se compararon dos regímenes de dosis de edoxabán frente a warfarina, ¿cuáles fueron los hallazgos principales del estudio?	A) Ambos regímenes de edoxabán fueron superiores a la warfarina en la prevención de los eventos isquémicos, pero incrementaron la incidencia de hemorragia grave. B) Ambos regímenes de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y eventos embólicos sistémicos, y ambos regímenes redujeron significativamente la hemorragia grave. C) En ambos grupos de edoxabán se incrementó la incidencia de eventos isquémicos, sin cambios en la incidencia de hemorragia. D) El estudio fue suspendido antes de concluirlo debido a incidencia inaceptable de hemorragia grave en el grupo de dosis mayores de edoxabán. E) Ambos regímenes de edoxabán incrementaron la incidencia de ACV y de eventos embólicos sistémicos, y aumentaron la incidencia de hemorragia fatal.
5	¿Cuáles son los factores asociados con el riesgo de mortalidad, embolismo y sangrado, en los pacientes con fibrilación auricular (FA)?	A) La edad. B) El antecedente de embolismo cerebral o sistémico. C) La enfermedad vascular. D) La enfermedad renal crónica. E) Todos ellos.

Respuestas correctas

TM Nº	Respuesta	Fundamento
1	Presión arterial diastólica por encima de 75 mm Hg.	La eficacia y seguridad de edoxabán no son afectados por los distintos niveles de presión arterial sistólica, en cambio, el riesgo de complicaciones hemorrágicas se reduce significativamente respecto de los anticoagulantes tradicionales en pacientes con presión arterial diastólica por encima de 75 mm Hg.
2	Existe una elevada propensión a presentar FA en pacientes con cáncer.	Los pacientes con cáncer incluidos en el estudio REGARDs fueron 20% más propensos a presentar FA que aquellos sin cáncer, incluso cuando no recibían tratamiento antineoplásico.
3	Dabigatrán.	De los fármacos de esta clase, el dabigatrán es el único inhibidor directo de la trombina. Tanto rivaroxabán como apixabán y edoxabán son inhibidores directos del factor Xa. Además, el betrixabán, un nuevo inhibidor del factor Xa, se encuentra en estudio en ensayos clínicos de fase III.
4	Ambos regímenes de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y eventos embólicos sistémicos, y ambos regímenes redujeron significativamente la hemorragia grave.	Los hallazgos principales del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fueron que los dos regímenes de dosis de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en la prevención de ACV y de eventos embólicos sistémicos; ambos regímenes redujeron significativamente la hemorragia grave, según la escala <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> .
5	Todos ellos.	En un estudio con más de 28 000 pacientes del registro GARFIELD-AF, todos estos factores predijeron el riesgo de los tres criterios principales de evolución clínica adversa. Los resultados ponen de manifiesto la importancia del abordaje integral de la FA.