

Tratamiento de la fibrilación auricular no valvular

Comentario crítico

Dr. Gastón Albina

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Se confirma que los anticoagulantes orales directos se asocian con riesgo reducido de accidente cerebrovascular (ACV) o embolismo sistémico, ACV isquémico, hemorragia intracraneal y mortalidad por cualquier causa.

Introducción

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y de eventos embólicos aumenta en alrededor de 5 veces en los pacientes con fibrilación auricular (FA). Aunque la warfarina ha sido el anticoagulante estándar para la prevención del ACV y del embolismo sistémico (ES) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), se asocia con múltiples interacciones farmacológicas y con alimentos, y requiere monitorización periódica de la anticoagulación. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son alternativas eficaces y seguras para la prevención del ACV en pacientes con FANV.

El objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis en red de ensayos realizados en el entorno asistencial (estudios de observación) fue comparar la eficacia y la seguridad de los ACOD, respecto de la warfarina, en pacientes con FANV.

Métodos y resultados

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) y se tomaron artículos publicados en inglés entre enero de 2013 y enero de 2020. Los criterios principales de valoración fueron ACV isquémico o hemorrágico, ES y sangrado grave, mientras que los criterios secundarios de valoración incluyeron ACV isquémico, sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y mortalidad por cualquier causa. El riesgo de sesgo de determinó con el *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). En el análisis del caso base se incluyeron trabajos con dosis mixtas o estándar de ACOD o con dosis no referidas. Se efectuó un metanálisis bayesiano en red de efectos aleatorios (evidencia directa e indirecta) para la estimación de los *hazard ratios* (HR) para los ACOD, respecto de los antagonistas de la vitamina K (AVK). Se realizaron análisis por subgrupos según las distintas dosis de los ACOD.

Se identificaron 10 471 artículos, y luego de analizarlos, 55 estudios fueron adecuados para el análisis del caso base y 76 fueron aptos para los análisis por subgrupos. La evidencia para el edoxabán fue limitada ($n = 3$) y la mayor parte de la evidencia para los AVK fue para la warfarina. La edad promedio de los pacientes fue de entre 55.8 y 83.9 años; el porcentaje de hombres estuvo entre 36.3% y 87.1%.

El puntaje del índice que considera la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial, la edad ≥ 75 años, la presencia de diabetes, el ACV o el accidente isquémico transitorio, la enfermedad vascular, la edad entre 65 y 74 años y el sexo estuvo entre 1.1 y 5.27; la mayoría de los pacientes tuvieron entre 3 y 4 puntos. El puntaje promedio del *Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol* (HAS-BLED) fue de entre 1.4 y 3.7; la mayoría de los pacientes presentó entre 2 y 3 puntos. En la mayor parte de los estudios se analizaron individuos con FANV en general, y en la mayoría de los artículos se aplicaron puntajes de propensión para el ajuste según posibles factores de riesgo.

En el análisis del caso base, el tratamiento con apixabán, dabigatrán y rivaroxabán se asoció con riesgo significativamente reducido de ACV de cualquier tipo y de ES, en comparación con los AVK (Figura 1). Los hallazgos del análisis del ACV de cualquier etiología y del ES fueron concordantes en los subgrupos de dosis mixtas y de dosis estándar, aunque no en el subgrupo de dosis reducida, en el cual los resultados no fueron significativos.

En relación con el sangrado grave, con excepción del rivaroxabán, todos los ACOD se asociaron con riesgo significativamente reducido respecto de los AVK. Todos los hallazgos del análisis por subgrupos según la dosis fueron similares a los del análisis del caso base para el sangrado grave. En todos los análisis se encontraron intervalos creíbles amplios para el edoxabán, respecto de los AVK.

En el análisis del caso base, el uso de todos los ACOD se asoció con riesgo significativamente reducido de ACV isquémico, en comparación con los AVK. Los resultados fueron, en general, coincidentes con los de los análisis por subgrupos según la dosis, pero en algunos de los casos dejaron de ser significativos.

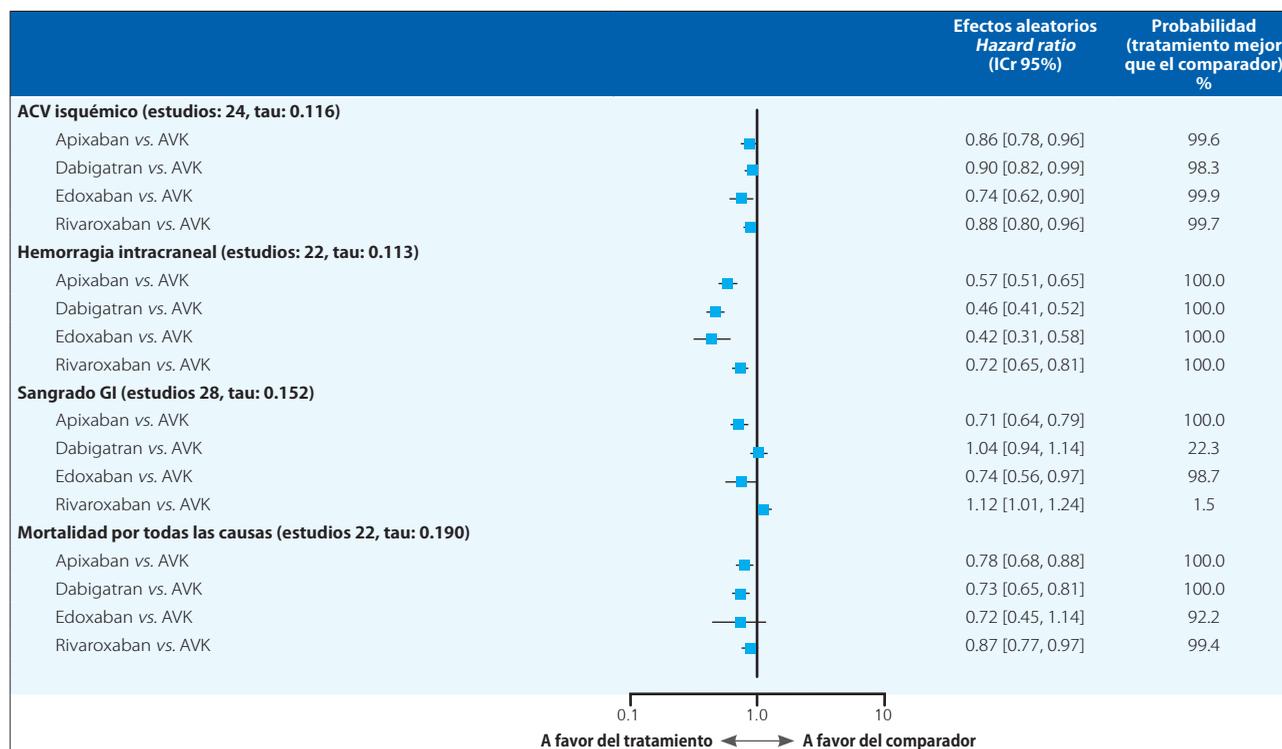


Figura 1. Resultados del metanálisis de la red del caso base para los resultados secundarios. Resultados del caso base para el riesgo de eficacia secundaria preespecificada y resultados de seguridad que incluyen accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracranial, hemorragia gastrointestinal y mortalidad por todas las causas para los ACOD frente a los AVK.

ACOD, anticoagulantes orales directos; AVK antagonistas de la vitamina K; ACV, accidente cerebrovascular; GI, gastrointestinal; ICr intervalo creíble.

Todos los ACOD disminuyeron de manera significativa el riesgo de hemorragia intracranial, en comparación con los AVK, en el análisis del caso base y en el análisis por subgrupos según la dosis. Para el edoxabán se observó un intervalo creíble bastante amplio. En el estudio del caso base, el tratamiento con apixabán y edoxabán se vinculó con riesgo significativamente reducido de sangrado gastrointestinal, respecto de los AVK, aunque para la comparación de edoxabán el intervalo creíble fue amplio. El uso de dabigatrán y rivaroxabán se relacionó con riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal, respecto de los AVK, aunque los resultados solo fueron significativos para el rivaroxabán. En los análisis por subgrupos, los resultados fueron similares (no fueron significativos para la comparación de edoxabán y AVK). Con excepción del edoxabán, los ACOD se vincularon con riesgo significativamente reducido de mortalidad por cualquier causa, en comparación con los AVK, con resultados similares para los análisis con dosis mixtas y dosis estándar, pero no para el subgrupo de dosis reducida, en el cual no se observaron diferencias significativas entre el edoxabán o el rivaroxabán y los AVK.

Se observó escasa heterogeneidad para la hemorragia intracranial, con un valor de $P < 40\%$ para todas las comparaciones; en cambio, se encontró mayor heterogeneidad para el ACV de cualquier etiología y el ES, en particular para el apixabán respecto de los AVK ($P = 85.70\%$), la mortalidad por cualquier causa (particularmente para rivaroxabán respecto de los AVK: $P = 96.40\%$, apixabán respecto de AVK: $P = 96.10\%$, y dabigatrán respecto de AVK: $P = 87.10\%$), el sangrado gastrointestinal (particularmente para rivaroxabán respecto de AVK: $P = 81.10\%$), el ACV isquémico (particularmente apixabán respecto de los AVK: $P = 80.80\%$) y el sangrado grave (especialmente para rivaroxabán respecto de AVK: $P = 87.50\%$).

Conclusión

Los resultados de este metanálisis en red confirman la eficacia y la seguridad de los ACOD para el tratamiento de la FANV en el entorno asistencial, en coincidencia con los hallazgos referidos en ensayos clínicos.

VENTAJAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR



Dr. Gastón Albina

Médico cardiólogo, Subjefe Servicio de Electrofisiología y Marcapasos, Instituto Cardiovascular Buenos Aires. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La fibrilación auricular (FA) es la segunda causa de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y la primera causa de ACV invalidante. Aunque se ha avanzado mucho en el tratamiento de la FA, los fármacos siguen teniendo una eficacia limitada en el control de la enfermedad, al igual que la ablación por radiofrecuencia, que declina su efectividad a medida que se tratan pacientes de más edad. Por estos motivos, la anticoagulación oral sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento de la FA en el paciente de edad avanzada.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han cambiado el tratamiento anticoagulante de la FA, al permitir que fuera más sencillo para el médico y el paciente, y también más seguro. Desde 2016, las guías médicas recomiendan a los ACOD como primera elección en pacientes con indicación de anticoagulación, por encima de los antagonistas de la vitamina K (AVK). En la Argentina contamos para su uso con los 4 ACOD aprobados hasta la fecha.

Los cuatro estudios aleatorizados que los compararon con warfarina llegaron a conclusiones similares, con diferencias sutiles. Todos disminuyeron el ACV y el embolismo sistémico, principalmente por reducción del ACV hemorrágico. La reducción del ACV isquémico fue similar a la lograda con warfarina que, de por sí, es muy efectiva. Todos redujeron el sangrado intracerebral y la hemorragia grave, con pequeñas diferencias. Sin embargo, a excepción del apixabán y el edoxabán, han incrementado el sangrado gastrointestinal, por lo que se debe prestar especial atención al uso concomitante con antiagregantes plaquetarios. Solo el apixabán y el edoxabán en dosis bajas (no aprobado para la prevención del ACV en la FA, salvo como dosis de ajuste) han reducido en forma significativa la mortalidad por todas las causas.

A la fecha no hay, y seguramente no habrá, estudios aleatorizados que comparen los ACOD entre sí. Sin embargo, múltiples investigaciones observacionales evaluaron la eficacia y seguridad de los ACOD en la vida real; asimismo, se llevaron a cabo numerosos metanálisis que confirmaron los hallazgos de los grandes estudios y demostraron que estos resultados son reproducibles en la vida real fuera del ámbito controlado. Casi todos ellos se hicieron con apixabán, dabigatrán y rivaroxabán. El edoxabán (fármaco de origen japonés) recién fue aprobado en Europa en 2015, y fue el registro prospectivo ETNA-AF (Tabla 1) el que demostró la seguridad y efectividad de este agente en una población europea, con resultados similares, e incluso superiores, a los del estudio ENGAGE AF en la población no asiática. Este registro fue publicado en *European Heart Journal* en 2021.¹ Por este motivo, cuenta con menos trabajos observacionales efectuados.

Esta nueva revisión y metanálisis de Deitelzweig y col. se basa en una búsqueda muy exhaustiva de las publicaciones con ACOD desde 2013 hasta 2020. La mayor cantidad de información encontrada sobre el uso de ACOD en el mundo real es para apixabán, rivaroxabán y dabigatrán, y menor para edoxabán, debido a lo comentado anteriormente.

El AVK con mayor evidencia fue la warfarina, aunque en la práctica argentina se utiliza significativamente más el acenocumarol, desde 1982 hasta la fecha. Se observó que el tratamiento con apixabán, dabigatrán y rivaroxabán se asoció con una reducción significativa de ACV de cualquier tipo y de embolismo sistémico, en comparación con los AVK. No obstante, también se registró reducción de dichos eventos para la dosis reducida. Los hallazgos no alcanzaron la significación estadística.

En relación con el sangrado grave, con excepción del rivaroxabán, todos los ACOD se asociaron con riesgo significativamente reducido respecto de los AVK. El rivaroxabán también fue superior, sin alcanzar la significación estadística. Todos los ACOD disminuyeron de manera significativa el riesgo de hemorragia intracraneal, en comparación

Tabla 1. Seguridad y eficacia del edoxabán en pacientes incluidos en el registro ETNA-AF, comparado con la población no asiática incluida en el ENGAGE AF.

Tasas de eventos analizadas, n (%/año) (IC 95%)	ETNA-AF - Europa			ENGAGE AF-TIMI 48 (cohorte no asiática)		
	Total	Edoxabán 60 mg	Edoxabán 30 mg	Total	Edoxabán 60 mg	Edoxabán 30 mg
Pacientes, n	13 092 (100%)	9991 (76.3%)	3101 (23.7%)	6056 (100%)	4747 (78.4%)	1309 (21.6%)
Criterios de valoración primarios						
Sangrado grave	132 (1.05) (0.88, 1.25)	85 (0.88) (0.70, 1.09)	47 (1.61) (0.70, 1.09)	468 (2.95)	358 (2.48)	110 (3.37)
Sangrado grave o CRNM	293 (2.35) (2.09, 2.63)	200 (2.08) (1.81, 2.39)	93 (1.81) (1.81, 2.39)	1437 (10.15)	1121 (9.99)	316 (10.77)
Sangrado GI grave	51 (0.40) (0.30, 0.53)	25 (0.26) (0.17, 0.38)	26 (0.89) (0.58, 1.30)	254 (1.58)	200 (1.56)	58 (1.62)
Hemorragia intracerebral ^a	30 (0.24) (0.16, 0.34)	23 (0.24) (0.15, 0.36)	7 (0.24) (0.10, 0.49)	66 (0.40)	48 (0.37)	18 (0.53)
Mortalidad CV (análisis de sensibilidad) ^b	206 (1.63) (1.42, 1.87)	108 (1.11) (0.91, 0.35)	98 (3.34) (2.71, 4.07)	456 (2.74)	287 (2.17)	169 (4.89)
Mortalidad por todas las causas	442 (3.50) (3.18, 3.84)	231 (2.38) (2.09, 2.71)	211 (7.19) (6.25, 8.23)	677 (4.06)	437 (3.31)	240 (6.95)
Criterios de valoración secundarios						
Cualquier ACV o embolismo sistémico	103 (0.82) (0.67, 0.99)	74 (0.77) (0.60, 0.96)	29 (0.99) (0.66, 1.42)	245 (1.51)	167 (1.29)	78 (2.34)
ACV isquémico	70 (0.56) (0.43, 0.70)	50 (0.52) (0.38, 0.68)	20 (0.68) (0.42, 1.05)	202 (1.24)	138 (1.07)	64 (1.91)
ACV hemorrágico	14 (0.06) (0.06, 0.19)	12 (0.12) (0.06, 0.22)	2 (0.07) (0.01, 0.25)	34 (0.21)	24 (0.18)	10 (0.30)
Infarto de miocardio	66 (0.41) (0.41, 0.67)	44 (0.45) (0.33, 0.61)	22 (0.75) (0.47, 1.14)	120 (0.73)	81 (0.62)	39 (1.17)

^a Se incluyó hemorragia epidural, subdural, subaracnoidea, intracerebral o hemorragia desconocida.

^b La sensibilidad a la mortalidad cardiovascular es un ejercicio conservador porque también los pacientes con una causa de muerte desconocida o no confirmada se calculan como muerte CV. IC 95%, intervalo de confianza del 95%; CRNM, sangrado no grave clínicamente relevante; GI, gastrointestinal; CV, cardiovascular; ACV, accidente cerebrovascular.

Fuente: Eur Heart J Cardiovas Pharmacother 7:f30-f39, 2021.¹

con los AVK. Por su parte, el tratamiento con apixabán y edoxabán se vinculó con riesgo significativamente reducido de sangrado gastrointestinal, respecto de los AVK, aunque para la comparación del edoxabán el intervalo creíble fue amplio. El uso de dabigatrán y rivaroxabán se relacionó con riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal, respecto de los AVK, si bien los resultados solo fueron significativos para el rivaroxabán.

Los autores concluyen que este metanálisis confirma la eficacia y la seguridad de los ACOD para el tratamiento de la FA no valvular en el entorno asistencial, en coincidencia con los hallazgos referidos en ensayos clínicos.

Bibliografía

- de Groot J, Weiss T, Kelly P, Monteiro P, Deharo J, de Asmundis C, et al.: on behalf of the ETNA-AF-Europe investigators. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. Eur Heart J Cardiovas Pharmacother 7:f30-f39, 2021.

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