

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Seguridad y efectividad del edoxabán en la práctica clínica tras un año de seguimiento en España. Registro ETNA-AF-EUROPE



Gonzalo Barón-Esquivias^{a,*}, Inmaculada Roldán Rabadán^b, Antonio García Quintana^c, Juan José Cerezo Manchado^d, M. Isabel Antorrena Miranda^b, José Javier Gómez-Barrado^e, Matías Pérez Paredes^f, Enrique Santas^g, Javier Pindado Rodríguez^h, Jorge Andrés Muñoz-Roblesⁱ, Desamparados Oliver-Miñarroⁱ, María Amparo Santamaría Ortiz^j y en nombre de los investigadores del ETNA-AF-EUROPE en España[◇]

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria, España

^d Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, El Palmar, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, Álava, España

ⁱ Departamento Médico, Daiichi Sankyo España, Madrid, España

^j Servicio de Hematología, Hospital Universitario del Vinalopó, Torrevieja, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2021

Aceptado el 24 de marzo de 2021

On-line el 2 de mayo de 2021

Palabras clave:

Edoxabán

ENGAGE AF-TIMI 48

Fibrilación auricular

España

Práctica clínica

RESUMEN

Introducción y objetivos: Evaluar la seguridad y efectividad del edoxabán en la práctica clínica en España tras un año de seguimiento de pacientes con fibrilación auricular.

Métodos: El estudio Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation in Europe (ETNA-AF-EUROPE) es un estudio prospectivo no intervencionista, posautorización, multicéntrico realizado en 10 países europeos. Se presentan los datos del primer año de seguimiento de los pacientes correspondientes a España, comparándolos con los del resto de Europa.

Resultados: Se incluyó a 824 pacientes en España y 13.224 en el resto de Europa. En España, la edad media fue $73,9 \pm 9,9$ años, 45,8% mujeres, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED $3,2 \pm 1,4$ y $2,3 \pm 1,0$, respectivamente. El 75,4% tomaba edoxabán 60 mg y el resto (24,6%), edoxabán 30 mg. En total, el 84,2% tomaba la dosis correcta de edoxabán. En comparación con la población total del estudio, los pacientes en España tenían una mayor proporción de sujetos ≥ 85 años

Abreviaturas: ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.baron.sspa@juntadeandalucia.es (G. Barón-Esquivias).

◇ La lista completa de colaboradores se incluye en el [anexo](#).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.03.002>

2605-1532/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

y un mayor riesgo tromboembólico ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$: 90,2% frente a 87,5%; $p = 0,02$), pero un menor riesgo hemorrágico ($\text{HAS-BLED} \geq 3$: 40,4% frente a 49,2%; $p < 0,01$). No hubo diferencias en cuanto a la dosis de edoxabán. En España, la incidencia anualizada de ictus isquémico fue 0,5%, de mortalidad cardiovascular 1,63%, de hemorragia mayor 1,39% y de hemorragia intracraneal 0,13%. Salvo por la incidencia del compuesto de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante, que fue superior en España frente al resto de Europa, no hubo diferencias significativas en otros eventos.

Conclusiones: En la práctica clínica, en España los pacientes con fibrilación auricular tratados con edoxabán tienen una baja incidencia de eventos hemorrágicos y tromboembólicos.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Safety and effectiveness of edoxaban in clinical practice after one year of follow-up in Spain. The ETNA-AF-EUROPE registry

A B S T R A C T

Keywords:

Edoxaban
ENGAGE AF-TIMI 48
Atrial fibrillation
Spain
Clinical practice

Introduction and objectives: To ascertain the safety and effectiveness of edoxaban in clinical practice in Spain after one-year of follow-up among patients with atrial fibrillation.

Methods: ETNA-AF-EUROPE is a non-interventional, post-authorization study performed in 10 European countries. Data after one-year of follow-up, comparing those patients from Spain with the rest of Europe are presented.

Results: A total of 824 patients in Spain and 13 224 in the rest of Europe were included. In Spain, mean age was 73.9 ± 9.9 years, 45.8% were women, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ and HAS-BLED were 3.2 ± 1.4 and 2.3 ± 1.0 , respectively. 75.4% of patients were taking edoxaban 60 mg and the remaining 24.6% edoxaban 30 mg. Overall, 84.2% of patients were taking the appropriate dose of edoxaban. Compared with the rest of Europe, in Spain the proportion of patients ≥ 85 years was higher, as well as the thromboembolic risk ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$: 90.2% vs 87.5%; $P = .02$), but with a lower bleeding risk ($\text{HAS-BLED} \geq 3$: 40.4% vs 49.2%; $P < .01$). No significant differences were observed regarding the dose of edoxaban. In Spain, the annualized incidence of ischemic stroke was 0.5%, cardiovascular mortality 1.63%, major bleeding 1.39% and intracranial hemorrhage 0.13%. Except for the incidence of major bleeding or clinically relevant non-major bleeding that was more common in Spain compared with the rest of Europe, no significant differences were observed in the rest of events.

Conclusions: In clinical practice in Spain, patients with atrial fibrillation treated with edoxaban have a low incidence of bleeding and thromboembolic risk.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) aumenta significativamente el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas¹. El tratamiento antitrombótico, mediante una adecuada anticoagulación, es necesario en la mayoría de los pacientes con FA no valvular (FANV) para disminuir este riesgo^{2,3}.

Durante décadas se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) con este fin⁴. Sin embargo, los AVK tienen numerosos inconvenientes, que han limitado su uso en la práctica clínica⁵. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) superan la mayoría de las limitaciones de los AVK^{6,7}. Además, en un metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos con los ACOD, se demostró que en pacientes con FANV, en comparación con warfarina, los ACOD se asociaban con un menor riesgo de ictus, ictus hemorrágico, muerte por cualquier causa y hemorragia intracraneal⁸. Desde la introducción de los ACOD

en la práctica clínica en el año 2009, su uso ha ido aumentando de manera progresiva⁹. En aquellos países donde más ha aumentado el empleo de los ACOD, se ha observado una mayor reducción en la incidencia de ictus¹⁰.

El último ACOD en ser aprobado para la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con FANV^{6,7} ha sido el edoxabán 60 mg, con reducción de dosis a 30 mg en caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), peso corporal ≤ 60 kg, o uso concomitante de inhibidores potentes gp-P (dronedarona, eritromicina, ciclosporina, ketoconazol). El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 mostró que el edoxabán fue no inferior a la warfarina en eficacia con un mejor perfil de seguridad¹¹. Aunque el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 incluyó un elevado número de pacientes, son necesarios los estudios de vida real para poder conocer si los resultados de dicho ensayo clínico se reproducen en la práctica clínica^{7,12}.

El estudio *Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation in Europe* (ETNA-AF-EUROPE) es un registro prospectivo, internacional y multicéntrico, cuyo principal objetivo es determinar la seguridad y efectividad del edoxabán en pacientes no seleccionados con FANV tratados con edoxabán en la práctica clínica¹³⁻¹⁵. El estudio ETNA-AF-EUROPE mostró basalmente que en Europa el edoxabán se prescribe fundamentalmente en población anciana con un elevado riesgo tromboembólico y numerosas comorbilidades. Además, algo más del 83% de los pacientes recibieron la dosis de edoxabán de acuerdo con la ficha técnica¹⁴. En el presente trabajo se muestran los resultados del primer año de seguimiento de los pacientes reclutados en España, comparándolos con los del resto de Europa.

Métodos

El diseño del registro ETNA-AF-EUROPE se ha descrito previamente¹³⁻¹⁵. Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, de no intervención, posautorización, con un seguimiento de cuatro años. En el registro -AF-Europa se incluyó a pacientes adultos, de ambos sexos, no seleccionados con FANV tratados con edoxabán, provenientes de 10 países europeos (Alemania, Austria, Bélgica, España, Holanda, Irlanda, Italia, Portugal, Reino Unido y Suiza). El estudio fue aprobado por los comités éticos locales de cada centro. Antes de entrar en el registro, todos los pacientes debieron firmar el consentimiento informado por escrito.

Los pacientes fueron incluidos por médicos de diferentes especialidades (40% cardiólogos, 40% médicos de atención primaria, 20% internistas y otras especialidades), la mayoría en el ámbito ambulatorio (80%). El reclutamiento duró aproximadamente un año por país. En el momento de la inclusión, los pacientes estaban tomando o estaba previsto que fuesen a tomar edoxabán. Al ser un estudio de no intervención, el inicio del tratamiento, la dosificación y los cambios durante el seguimiento, así como las pruebas complementarias que se pudiesen realizar durante el mismo, respondieron únicamente a criterios del investigador, y no a requerimientos del patrocinador (Daiichi Sankyo). Tras la visita basal, las visitas de seguimiento se realizan conforme a la práctica clínica, mínimo anualmente, durante cuatro años. El primer paciente se incluyó en el último trimestre de 2016.

Basalmente, a partir de la historia clínica y la entrevista con el paciente se recogieron datos sobre variables biodemográficas, riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc) y hemorrágico (HAS-BLED), factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y dosis de edoxabán. La definición de fragilidad se dejó a la discreción del médico tratante. También se analizó si la dosis de edoxabán se había prescrito conforme a la ficha técnica (reducción de dosis en caso de aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min, peso ≤ 60 kg o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P [P-gp]).

Durante el seguimiento se registraron las complicaciones tromboembólicas (cualquier ictus, ictus isquémico, ictus hemorrágico, ataque isquémico transitorio), y hemorrágicas (hemorragia mayor definida por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [ISTH], hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante, hemorragia

intracraneal), infarto de miocardio y mortalidad (por cualquier causa y cardiovascular). Todos los datos se registraron en un cuaderno de recogida de datos electrónico específicamente diseñado a tal fin.

Tanto en los datos basales como en los eventos durante el seguimiento se comparó los datos obtenidos en los pacientes incluidos en España con los del resto de Europa.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se indicaron como valores absolutos o relativos (porcentaje). Las variables cuantitativas se comunicaron con medidas de centralización (media) y dispersión (desviación estándar). Los eventos durante el seguimiento fueron anualizados. Dependiendo del tamaño de la muestra, las variables cualitativas se compararon mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher. Para comparar dos medias se empleó el test de la t de Student. Se estableció la significación estadística en $p < 0,05$ para todas las pruebas. Los datos fueron analizados mediante el paquete informático SAS versión 9,4 (SAS Institute Inc., Estados Unidos).

Resultados

De los 13.980 pacientes incluidos al inicio del estudio, 13.224 (94,6%) tenían un seguimiento completo durante el primer año, y estos son los que fueron finalmente incluidos para el presente análisis. De ellos, 824 (6,2%) pertenecen a España.

En España, basalmente, la edad media fue de 73,9±9,9 años, el 45,8% eran mujeres, el 45,8% tenían FA paroxística y el 12,7% fueron considerados frágiles. En cuanto al riesgo tromboembólico y hemorrágico, el CHA₂DS₂-VASc y el HAS-BLED medio fueron 3,2±1,4 y 2,3±1,0, respectivamente. Los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades asociadas fueron frecuentes, siendo la hipertensión arterial (75,7%), la enfermedad renal crónica (20,5%) y la cardiopatía isquémica (11,9%) las más frecuentes. Con respecto a las dosis prescritas de edoxabán, el 75,4% tomaba edoxabán 60 mg y el resto (24,6%), edoxabán 30 mg. En total, el 84,2% tomaba la dosis correcta de edoxabán de acuerdo con la ficha técnica (el 8,6% tomaba edoxabán 60 mg con la dosis no recomendada, y el 7,2% edoxabán 30 mg con la dosis no recomendada) (tabla 1).

En comparación con la población total del estudio (sin los pacientes de España), los pacientes incluidos en España tenían una mayor proporción de sujetos ≥ 85 años (14,1% frente a 10,2%; $p = 0,02$), más FA persistente de larga duración o permanente (32,3% frente a 21,2%; $p < 0,01$), diabetes (27,1% frente a 21,7%; $p = 0,01$), antecedentes de ictus isquémico (8,9% frente a 5,8%; $p < 0,01$) e insuficiencia cardiaca (9,7% frente a 5,7%; $p < 0,01$), y una mayor fragilidad (12,7% frente a 10,5%; $p = 0,04$), pero menos cardiopatía isquémica (11,9% frente a 21,6%; $p < 0,01$) y un menor peso (77,5±14,7 kg frente a 81,2±17,4 kg; $p < 0,01$). Además, el riesgo tromboembólico fue mayor en España (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2: 90,2% frente a 87,5%; $p = 0,02$), pero menor el riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3: 40,4% frente a 49,2%; $p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis de edoxabán prescrita (tabla 1).

Se analizaron los eventos durante el primer año de seguimiento. En España, la incidencia anualizada de cualquier ictus

Tabla 1 – Características basales

	Población total (n = 13.224)	Población total sin España (n = 12.400)	España (n = 824)	p
Características biodemográficas				
Edad (años)	73,6 ± 9,5	73,6 ± 9,5	73,9 ± 9,9	0,38
< 65 años	2.022 (15,3)	1.878 (15,1)	144 (17,5)	
65-75 años	4.491 (34,0)	4.222 (34,1)	269 (32,6)	0,19
≥ 75 años	6.709 (50,7)	6.298 (50,8)	411 (49,9)	
≥ 85 años	1.380 (10,4)	1.264 (10,2)	116 (14,1)	0,02
Sexo femenino	5.716 (43,2)	5.339 (43,1)	377 (45,8)	0,13
Tipo de fibrilación auricular				
Paroxística	7.106 (53,9)	6.729 (54,4)	377 (45,8)	
Persistente	3.194 (24,2)	3.013 (24,4)	181 (22,0)	< 0,01
Persistente de larga duración/permanente	2.893 (21,9)	2.627 (21,2)	266 (32,3)	
Fragilidad	1.401 (10,6)	1.296 (10,5)	105 (12,7)	0,04
Peso (kg)	81,0 ± 17,3	81,2 ± 17,4	77,5 ± 14,7	< 0,01
≤ 60 kg	1.321 (10,3)	1.231 (10,3)	90 (10,9)	0,36
Riesgo tromboembólico y hemorrágico				
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,1 ± 1,4	3,1 ± 1,4	3,2 ± 1,4	0,047
≥ 2	11.589 (87,6)	10.846 (87,5)	743 (90,2)	0,02
HAS-BLED	2,5 ± 1,1	2,5 ± 1,1	2,3 ± 1,0	< 0,01
≥ 3	6.434 (48,7)	6.101 (49,2)	333 (40,4)	< 0,01
Antecedentes de hemorragia mayor	130 (1,0)	120 (1,0)	10 (1,2)	0,49
Antecedentes de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	273 (2,1)	246 (2,0)	27 (3,3)	0,01
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	10.190 (77,1)	9.566 (77,1)	624 (75,7)	0,35
Dislipemia	5.680 (43,0)	5.268 (42,5)	412 (50,0)	< 0,01
Diabetes	2.913 (22,0)	2.690 (21,7)	223 (27,1)	0,01
Enfermedad vascular				
Enfermedad arterial coronaria	2.772 (21,0)	2.674 (21,6)	98 (11,9)	< 0,01
Infarto de miocardio	565 (4,3)	533 (4,3)	32 (3,9)	0,57
Ictus isquémico	790 (6,0)	717 (5,8)	73 (8,9)	< 0,01
Ataque isquémico transitorio	451 (3,4)	424 (3,4)	27 (3,3)	0,83
Insuficiencia cardíaca	783 (5,9)	703 (5,7)	80 (9,7)	< 0,01
Enfermedad arterial periférica	444 (3,4)	424 (3,4)	20 (2,4)	0,13
Función renal				
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	74,4 ± 30,5	74,4 ± 30,5	74,6 ± 29,9	0,85
≤ 50 ml/min	2.404 (18,2)	2.235 (18,0)	169 (20,5)	0,07
Tratamientos con edoxabán				
<i>Dosis</i>				
60 mg OD	10.110 (76,5%)	9.489 (76,5%)	621 (75,4%)	0,45
30 mg OD	3.114 (23,5%)	2.911 (23,5%)	203 (24,6%)	0,45
60 mg recomendada	8.981 (67,9%)	8.431 (68,0%)	550 (66,7%)	0,46
60 mg no recomendada	1.129 (8,5%)	1.058 (8,5%)	71 (8,6%)	0,93
30 mg recomendada	1.995 (15,1%)	1.851 (14,9%)	144 (17,5%)	0,048
30 mg no recomendada	1.119 (8,5%)	1.060 (8,5%)	59 (7,2%)	0,17
Pacientes que cumplen con ≥ 1 criterio ajuste de dosis	3.124 (23,6%)	2.909 (23,5%)	215 (26,1%)	0,08

Los datos expresan n (%).

o embolia sistémica fue del 0,75% (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 95%, 0,28-1,64%), de ictus isquémico del 0,5% (IC95%, 0,14-1,29%), de mortalidad cardiovascular del 1,63% (IC95%, 0,87-2,79%), de hemorragia mayor del 1,39% (IC95%, 0,69-2,48%) y de hemorragia intracraneal del 0,13% (IC95%, 0,00-0,70%) (tabla 2).

Con respecto a los eventos durante el seguimiento, en comparación con la población total del estudio (sin los pacientes de España), la incidencia anualizada del compuesto de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante fue superior en España (3,56% frente a 2,26%; p =

0,02), sin diferencias significativas en el resto de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos o mortalidad (tabla 2).

Discusión

El estudio ETNA-AF-EUROPE es el registro más importante realizado hasta la fecha, que analiza no solo el perfil clínico de los pacientes con FANV que están tomando edoxabán en la práctica clínica, sino también los eventos hemorrágicos y tromboembólicos a lo largo de cuatro años de seguimiento^{13,14}. Globalmente, el estudio ETNA-AF-EUROPE mostró que en

Tabla 2 – Eventos clínicos en el primer año de seguimiento

Tasa de eventos anualizada	Población total (n = 13.224)	Población total sin España (n = 12.400)	España (n = 824)	p
<i>Complicaciones hemorrágicas</i>				
Hemorragia mayor	136 (1,06) (0,89-1,26)	125 (1,04) (0,87-1,24)	11 (1,39) (0,69-2,48)	0,42
Hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante	298 (2,34) (2,09-2,63)	270 (2,26) (2,00-2,55)	28 (3,56) (2,36-5,14)	0,02
Hemorragia mayor gastrointestinal	53 (0,41) (0,31-0,54)	47 (0,39) (0,29-0,52)	6 (0,75) (0,28-1,64)	0,14
Hemorragia intracraneal	33 (0,26) (0,18-0,36)	32 (0,27) (0,18-0,37)	1 (0,13) (0,00-0,70)	0,43
<i>Complicaciones tromboembólicas</i>				
Cualquier ictus o embolia sistémica	103 (0,80) (0,66-0,97)	97 (0,81) (0,65-0,98)	6 (0,75) (0,28-1,64)	0,81
Ictus isquémico	72 (0,56) (0,44-0,71)	68 (0,57) (0,44-0,72)	4 (0,50) (0,14-1,29)	0,75
Ictus hemorrágico	15 (0,12) (0,07-0,19)	15 (0,12) (0,07-0,21)	0 (0,00) (0,00-0,46)	0,99
Ataque isquémico transitorio	51 (0,40) (0,30-0,52)	48 (0,40) (0,29-0,53)	3 (0,38) (0,08-1,10)	0,86
<i>Otros eventos</i>				
Infarto de miocardio	67 (0,52) (0,40-0,66)	63 (0,52) (0,40-0,67)	4 (0,50) (0,14-1,29)	0,91
Mortalidad cardiovascular	209 (1,62) (1,41-1,86)	196 (1,62) (1,40-1,87)	13 (1,63) (0,87-2,79)	0,92
Mortalidad por cualquier causa	447 (3,48) (3,16-3,81)	415 (3,44) (3,12-3,79)	32 (4,01) (2,75-5,67)	0,39

Los datos expresan n (%/año), intervalo de confianza del 95%.

Europa edoxabán se prescribe fundamentalmente en población anciana con un elevado riesgo tromboembólico y numerosas comorbilidades¹⁴. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 también se incluyó a pacientes mayores con un elevado riesgo tromboembólico¹¹. Recientemente se han publicado otros estudios con un número menor de pacientes que han analizado el empleo de edoxabán en la práctica clínica, mostrando datos parecidos^{16,17}. En consecuencia, los datos del registro ETNA-AF-EUROPE son representativos de la población europea con FANV que toman edoxabán en la práctica clínica.

El 6,2% de los pacientes incluidos en el registro ETNA-AF-EUROPE provienen de España. En comparación con la población total del estudio, en los pacientes provenientes de España había una mayor proporción de sujetos ≥ 85 años, más diabetes, antecedentes de ictus isquémico e insuficiencia cardíaca, y con un mayor riesgo tromboembólico. Estudios realizados en España acerca del uso de los ACOD en la práctica clínica muestran que se suelen emplear en población mayor, con múltiples comorbilidades y un elevado riesgo tromboembólico^{18,19}. Igualmente, nuestro registro muestra que en España el edoxabán se prescribe en población de edad avanzada, con un riesgo tromboembólico y hemorrágico de moderado a grave.

De manera global, aproximadamente el 84% de los pacientes tomaba la dosis correcta de edoxabán de acuerdo con la ficha técnica, sin diferencias significativas de España respecto al resto de Europa. Estas cifras son, en general, superiores a las encontradas con otros ACOD²⁰. Esto es importante, porque una dosificación inadecuada de los ACOD se asocia con un

mayor riesgo de presentar complicaciones²¹, si bien esto no se pudo analizar debido al bajo número de eventos ocurridos en este subgrupo de pacientes.

En cuanto a los eventos al año de seguimiento, estos fueron muy bajos (ictus isquémico: 0,56%; hemorragia mayor: 1,06%; hemorragia intracraneal: 0,26%; mortalidad cardiovascular: 1,62%), sin diferencias relevantes dependiendo de si los pacientes provenían de España o del resto de Europa. De forma similar, en un pequeño estudio de vida real realizado en población anciana, la incidencia de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas también fue baja en los pacientes tratados con edoxabán 60 mg (1,5% en ambos casos)²². En el estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI 48, la incidencia de ictus isquémico, hemorragia mayor, hemorragia intracraneal y mortalidad cardiovascular fue 1,25, 2,75, 0,39 y 2,74, respectivamente¹¹. Por lo tanto, si el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 demostró que el edoxabán 60/30 mg tenía un mejor perfil de eficacia y seguridad que la warfarina¹¹, los estudios de vida real, y en particular el registro ETNA-AF-EUROPE, parecen indicar que en la práctica clínica los eventos tromboembólicos y hemorrágicos son todavía menos frecuentes.

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, en comparación con la warfarina, el tratamiento con edoxabán 60/30 mg se asoció con un menor riesgo de eventos adversos cardíacos mayores de manera significativa, y una tendencia no significativa a presentar menos infarto de miocardio¹¹. En el registro ETNA-AF-EUROPE la incidencia de infarto de miocardio fue muy baja (0,52%). Recientes estudios experimentales han observado que el edoxabán mejora el remodelado vascular y tiene

propiedades antioxidantes, lo que podría explicar en parte estos resultados^{23,24}. Esto es relevante, ya que los pacientes con FA tienen aumentado el riesgo de infarto de miocardio²⁵.

El estudio tiene algunas limitaciones que es necesario comentar. En primer lugar, es un estudio observacional, de un solo brazo, sin grupo comparador, por lo que podría generar algún tipo de sesgo de selección, y esto limitaría la extrapolación de los resultados. Sin embargo, el alto número de pacientes incluidos de diferentes países europeos, el seguimiento prolongado y la metodología estricta a la hora de recoger los datos pueden reducir este inconveniente. Aunque el estudio está siendo patrocinado por Daiichi Sankyo, el patrocinador no ha tenido ninguna influencia ni en el manejo de los pacientes por parte de los investigadores, ni en los resultados del estudio.

Conclusiones

El registro ETNA-AF-EUROPE incluye una amplia muestra de pacientes con FANV tratados con edoxabán en la práctica clínica. Los pacientes tratados con edoxabán son pacientes mayores y tienen un riesgo tromboembólico y hemorrágico moderado-alto. Al año de seguimiento la incidencia de hemorragia, ictus y muerte son bajas. Comparado con los países del resto de Europa, en España no existen diferencias relevantes en cuanto a la incidencia de hemorragia mayor, tromboembólicas o mortalidad.

¿Qué se sabe del tema?

- El edoxabán es el último ACOD aprobado para la prevención del ictus en pacientes con FANV.
- En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, el edoxabán 60/30 mg fue no inferior a la warfarina en términos de eficacia y mostró un mejor perfil de seguridad.
- El estudio ETNA-AF-EUROPE es un registro prospectivo, de no intervención, posautorización, de pacientes no seleccionados con FANV de 10 países europeos.

¿Qué novedades aporta?

- En España, los pacientes tratados con edoxabán en la práctica clínica son pacientes mayores que tienen un riesgo tromboembólico y hemorrágico moderado-alto.
- En España, los eventos al año de seguimiento son bajos (ictus isquémico 0,50%, hemorragia mayor 1,39%, hemorragia intracraneal 0,13%, mortalidad cardiovascular del 1,63%), y similares a los del resto de Europa.
- En la mayoría de los pacientes el edoxabán se dosifica de manera adecuada.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Daiichi Sankyo.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido significativamente a la concepción, diseño o adquisición de datos, o al análisis e interpretación de datos. Todos los autores han participado en la redacción, revisión o revisión del manuscrito y han aprobado su envío.

Conflicto de intereses

J.A. Muñoz-Robles y D. Oliver-Miñarro son empleados de Daiichi Sankyo España.

Agradecimientos

Content Ed Net proporcionó asistencia editorial en la redacción de este artículo con financiación de Daiichi Sankyo.0

Anexo. Investigadores ETNA-AF-EUROPE en España:

INVESTIGADOR PRINCIPAL	HOSPITAL
Gonzalo Barón Esquivias	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Inmaculada Roldán Rabadán	Hospital Universitario La Paz, Madrid
Antonio García Quintana	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Juan José Cerezo Manchado	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
José Javier Gómez Barrado	Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres
Amparo Santamaría	Hospital Universitario Vall D'Hebrón, Barcelona
M. Isabel Antorrena Miranda	Hospital Universitario La Paz, Madrid
Matías Pérez Paredes	Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia
Enrique Santas Olmeda	Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia
Javier Pindado Rodríguez	Hospital Universitario de Álava, Vitoria
Begoña Benito Villabriga	Hospital del Mar, Barcelona
Esther Fernández Pérez	Complejo Asistencial Universitario de León, León
Augusto Ordóñez España	Hospital del Vendrell, Tarragona
José Ramón González Juanatey	Hospital Clínico Universitario de Santiago – CHUS, Santiago de Compostela, A Coruña
Luis Miguel Rincón	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Francisco J. Rodríguez Rodrigo	Hospital Universitario Madrid Montepíncipe, Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares (CIEC), Madrid	Carlos de Diego Rus	Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante
Jesús Palomo Álvarez	Hospital HM puerta del Sur, Madrid	Esther Montero Hernández	Hospital Puerta de Hierro, Madrid
Juan Nepomuceno Medina Peralta	Hospital HM Madrid Montepíncipe, Madrid	Felipe Atienza Fernández	Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Alejandro Isidoro Pérez Cabeza	Hospital Costa del Sol, Málaga	Rafael Salguero Bodes	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Miguel José Corbi Pascual	Hospital General de Albacete, Albacete	Francisco Javier Parra Jiménez	Hospital HM Madrid, Madrid
Antonio Miguel Barragán Acea	Clínica Vida, Santa Cruz de Tenerife		Hospital HM Montepíncipe, Boadilla del Monte, Madrid
José Antonio Nieto Rodríguez	Hospital Virgen de la Luz, Madrid		Hospital HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid
Pere Domènech Santasusana	Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona		Hospital HM Sanchinarro, Madrid
Manuel Rayo Gutiérrez	Clínica Cardiorreal, Ciudad Real	Julio Ismael Osende Olea	Hospital HM Torrelodones, Torrelodones, Madrid
Román Freixa Pamias	Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real	Juan José Gómez Doblas	Hospital HM Vallés, Alcalá de Henares, Madrid
Santiago J. Freire Castro	Hospital Moisés Broggi, Barcelona	Cristina Rodríguez Martín	Hospital HM Hospital Sanchinarro, Madrid
Sergio Manzano Fernández	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña – CHUAC, A Coruña	César Santiago Caro Martínez	Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga
Manuel Almendro Delia	Hospital clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia	Miguel Ahumada Vidal	Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid
Tomás Ripoll Vera	Hospital Virgen Macarena, Sevilla	María Ferreiro Argüelles	Hospital Vega Baja de Orihuela, Orihuela, Alicante
Juan Carlos Martínez-Acitores Quintana; Fernando Richard Espiga (coinvestigador, urgencia)	Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca	Alfredo Palomino García	Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante
María Amparo Albert Contell	Hospital Universitario de Burgos, Burgos	Alejandro Ponz de Tienda	Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra
Inmaculada Castillo Valero		Eddy Velásquez Arias	Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), Sevilla
Joaquín Carneado Ruiz		Nuria Basterra Sola	Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia
José Antonio Lastra Galán	Hospital de Sagunto, Valencia	Raúl Lafuente Maqueda	Hospital HM Torrelodones, Madrid
Abel García del Egido	Hospital de Sagunto, Valencia	José M. Cepeda Rodrigo	Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra
José Mateo Arranz	Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid	Vicente Bertomeu González	Hospital L'Hospitalet
Lorenzo Fácila Rubio	Consulta privada, León	Francisco Ángel González Llopis	Hospital Vega Baja
Juan Gabriel Martínez Martínez	Complejo Asistencial Universitario de León, León	José Javier García Alegría	Hospital Universitario San Juan de Alicante
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	Jesús Ignacio Domínguez Calvo	Hospital General Universitario Elda
	Hospital General Universitario de Valencia, Valencia	Josep Navarro Manchón	Hospital Costa del Sol (Marbella)
	Hospital General Universitario de Alicante, Alicante	Juan L. Rodríguez Calderón	Hospital El Bierzo
		Cristina Llanos Guerrero	Hospital General de Castellón
			Hospital San Rafael
			Hospital HM Vallés

Gabriel Ballesteros	Derbenti Clínica Universitaria de Navarra
Manuel Anguita Sánchez	Clínica Cardiológica Dr. Anguita
Manuel Beltrán Robles	Hospital Virgen del Camino
José María Fernández Rodríguez	Hospital Carmen y Severo Ochoa
Pedro Abizanda Soler	Hospital Perpetuo Socorro
Cristian Teijo Núñez	Hospital El Bierzo
Ruth M. Sánchez Soriano	Hospital Virgen de los Lirios
José Sergio Hevia Nava	Hospital Universitario Central de Asturias
Ana Rodríguez Campello	Hospital del Mar
M. del Mar Contreras Muruaga	Hospital Universitario de La Princesa
Ramón Rubio Patón	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
Antonio Javier Trujillo Santos	Hospital Universitario Santa Lucía
Melchor A. Rodríguez Gaspar	Hospital Universitario de Canarias
José Manuel Martín Antorán	Hospital Río Carrión
Alberto Campo Prieto	Hospital Comarcal Medina del Campo
Carlos Molina Cateriano	Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón
Manuel Méndez Bailón	Hospital Clínico San Carlos
Natalia Acedo Domínguez	Hospital Universitario de La Princesa
José González Ruiz	Hospital de Galdakao-Usansolo

BIBLIOGRAFÍA

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- Giustozzi M, Agnelli G, Quattrocchi S, et al. Rates and Determinants for the Use of Anticoagulation Treatment before Stroke in Patients with Known Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020;10:44-49.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-151.
- Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, et al. Meta-Analysis of Genotype-Guided Versus Standard Dosing of Vitamin K Antagonists. *Am J Cardiol*. 2018;121:879-887.
- Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:509-511.
- Barrios V, Escobar F C. Implications of edoxaban in the prevention and treatment of thromboembolic complications in clinical practice. *Future Cardiol*. 2016;12:419-433.
- Cervantes CE, Merino JL, Barrios V. Edoxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:319-330.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
- Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, et al. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semerger*. 2019;45:413-429.
- Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved Stroke Prevention in Atrial Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2018;49:2122-2128.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
- De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al. Design and rationale of the Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with Atrial Fibrillation in Europe (ETNA-AF-Europe) study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20:97-104.
- De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al. Characteristics of patients initiated on edoxaban in Europe: baseline data from edoxabantreatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:165.
- Barón-Esquivias G, Roldán I, García A, et al. Use of edoxaban in clinical practice The ETNA-AF-Europe registry. Comparison with data from Spain. *Future Cardiol*. 2020;16:469-480.
- Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: data from the Danish nationwide cohort. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:31-39.
- Pottgård A, Grove EL, Hellfritzsch M. Use of direct oral anticoagulants in the first year after market entry of edoxaban: A Danish nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:174-181.
- de la Figuera M, Prieto MA, Marín N, et al. Diferencias en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular según inicie el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa el médico de atención primaria o el especialista Estudios SILVER-AP y BRONCE-AP. *Semerger*. 2018;44:323-334.
- Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, et al. Choice of New Oral Anticoagulant Agents Versus Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation: FANTASIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:150-156.
- Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res*. 2018;7:223-232.
- Shinoda N, Mori M, Tamura S, et al. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1546-1551.
- Russo V, Attena E, Mazzone C, et al. Real-life Performance of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: a Multicenter Propensity Score-Matched Cohort Study. *Clin Ther*. 2019;41:1598-1604.

-
23. Millenaar D, Bachmann P, Böhm M, et al. Effects of edoxaban and warfarin on vascular remodeling: Atherosclerotic plaque progression and collateral artery growth. *Vascul Pharmacol.* 2020;127:106661.
 24. Narita Y, Hamamura K, Kashiyama M, et al. Edoxaban Exerts Antioxidant Effects Through FXa Inhibition and Direct Radical-Scavenging Activity. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:4140.
 25. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174:107–114.