

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Edoxabán: de los ensayos clínicos a la evidencia de la vida real



Edoxaban: from clinical trials to real world evidence

David Vivas*, Juan Carlos Gómez-Polo e Isidre Vilacosta

Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 30 de octubre de 2021

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica: afecta, según las series, a un 1-3% de la población general, porcentaje que aumenta progresivamente con la edad¹. Las complicaciones más importantes en pacientes con FA son la aparición de un ictus o una embolia sistémica, por lo que la anticoagulación en estos pacientes es el pilar terapéutico para prevenir episodios tromboembólicos. En los últimos años, los ensayos clínicos con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado ser al menos igual de eficaces que los antagonistas de la vitamina K en la reducción del ictus, con una menor tasa de complicaciones hemorrágicas, fundamentalmente la hemorragia intracraneal². La aparición progresiva de los ACOD para uso cotidiano, así como la evaluación de los datos de la vida real de registros tanto nacionales como internacionales, han supuesto que el último anticoagulante en aparecer, el edoxabán, esté infrarrepresentado³. Aunque disponemos de resultados del registro ETNA-AF, un estudio multicéntrico y prospectivo que refleja el manejo de edoxabán en la práctica clínica en Europa en una muestra de casi 14.000 pacientes⁴, es conveniente determinar si dichos resultados son extrapolables a la población española.

En este contexto, los datos publicados recientemente en REC: CardioClinics por Barón-Esquivias et al.⁵ brindan la oportunidad de conocer y comparar con el resto de Europa las características de los pacientes con FA en tratamiento con edoxabán, así como la seguridad y efectividad de este ACOD en la práctica clínica durante un año de seguimiento. El trabajo pone de manifiesto que estos pacientes son mayores, con un riesgo tromboembólico y hemorrágico importante, elevada comorbilidad y con una baja incidencia de eventos tanto embólicos como de hemorragia. Además, en comparación con el resto de Europa, no existen diferencias relevantes en cuanto a los eventos adversos durante el seguimiento.

Merece la pena comentar más detenidamente varias características de los resultados del registro. Los pacientes incluidos en España, en comparación con el resto de Europa, presentaron más comorbilidades (fundamentalmente diabetes mellitus, ictus isquémico e insuficiencia cardiaca) y hay una mayor proporción de pacientes muy ancianos (≥ 85 años), lo que conllevó un mayor riesgo tromboembólico. A pesar de ello, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de episodios isquémicos a un año. Este hecho puede explicarse

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.03.002>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dvivas@secardiologia.es (D. Vivas).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.09.005>

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

por la baja incidencia de eventos durante el seguimiento en ambos grupos. Sin embargo, la escala HAS-BLED fue significativamente mayor en la cohorte europea (2,5 frente a 2,3) y se detectaron tasas más elevadas de eventos de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante en la cohorte española, hallazgo al que no se da una explicación en el artículo. Por otro lado, si se comparan los resultados en la vida real con los del ensayo clínico pivotal⁶, se observan varias diferencias importantes que conviene destacar: la población incluida en el ensayo clínico ENGAGE-AF TIMI 48 (edoxabán frente a warfarina) presentó un riesgo tromboembólico mayor. Al extrapolar la escala CHADS₂ utilizada en el ENGAGE-AF TIMI 48 a la CHA₂DS₂-VAS_c, recomendada actualmente por las guías europeas de práctica clínica, observamos una diferencia en el perfil de pacientes: puntuación media de 4,3 en el ensayo clínico frente a 3,2 en el registro de la vida real. Estas discrepancias pueden haber contribuido a explicar la menor tasa de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos que se han observado en el registro. Independientemente de las diferencias con el estudio pivotal, el registro refleja el espectro de prescripción de edoxabán tras los estudios de seguridad postautorización y estas diferencias detectadas con el ensayo clínico ya fueron previamente observadas con otros ACOD, donde tanto el riesgo de los pacientes incluidos como las tasas de eventos adversos fueron significativamente menores en la vida real⁷.

A pesar de la evidencia proporcionada por el análisis de los datos de los ensayos clínicos, la anticoagulación oral está infrutilizada en los pacientes ancianos en la vida real¹. La aparición de los ACOD, fármacos con un mejor perfil de eficacia y seguridad que los antagonistas de la vitamina K, junto a un menor número de interacciones con alimentos y otros fármacos, los sitúa en primera línea terapéutica, salvo contraindicación, para el tratamiento anticoagulante en el anciano con FA. Los pacientes incluidos en el estudio de Barón-Esquivias et al.⁵ muestran una población anciana y con elevada comorbilidad y, aunque no se aporta el dato de la medicación concomitante, es de suponer que son pacientes tratados con múltiples fármacos. En este contexto, la muy baja incidencia de eventos adversos en una población de las características señaladas sitúa edoxabán como un fármaco seguro en la vida real, ampliando la información sobre el uso de los ACOD en la población anciana⁸.

La adherencia terapéutica y el uso de dosis apropiadas de edoxabán son otros 2 puntos importantes que destacar en el registro. Si bien Barón-Esquivias et al.⁵ no especifican en la población española cuál fue la tasa de suspensión del tratamiento, en el registro ETNA-AF global se comunicaron tasas de abandono definitivo menores del 10%, inferiores incluso que con otros ACOD⁷. Por otro lado, el hecho de que edoxabán precise ajuste de dosis en determinadas situaciones (aclaramiento de creatinina <50 ml/min, peso <60 kg o uso concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína-P) conlleva que en la vida real el fármaco pueda estar infra o sobredosificado⁹, hecho que se ha asociado a un aumento de eventos adversos¹⁰. Los datos del registro ETNA-AF respecto a la dosis no recomendada de edoxabán, tanto en población española como europea, fueron similares (en torno al 16%) y la baja tasa de eventos adversos no hizo posible inferir si este hecho se asoció a una mayor tasa de complicaciones durante

el seguimiento. No obstante, el porcentaje de retirada descrito es menor que con otros ACOD, dato para tener en cuenta en la práctica clínica¹¹.

Por último, los resultados de la población española del registro ETNA-AF deben contextualizarse en la época de pandemia de COVID-19. Las medidas de confinamiento y restricciones de las visitas presenciales en los hospitales, la imposibilidad en muchas ocasiones de realizar un correcto seguimiento de los niveles de cociente internacional normalizado en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, así como la flexibilización del visado de prescripción en muchas comunidades autónomas han aumentado el número de pacientes tratados en nuestro país con ACOD¹². De ahí que disponer de los datos de eficacia y seguridad en la vida real del edoxabán en la población española sea de gran utilidad para un correcto uso del fármaco.

En conclusión, este estudio refleja las características de los pacientes con FA tratados con edoxabán en la población española. En general, presentan menor riesgo que los incluidos en los ensayos clínicos y la tasa de complicaciones a un año (isquémicas y hemorrágicas) es muy baja. Habrá que esperar a tener datos a más largo plazo para poder confirmar que se mantienen los resultados descritos en este trabajo.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

D. Vivas ha recibido honorarios por ponencias de Eli Lilly & Co, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb y realizado labores de consultoría para AstraZeneca, Eli Lilly & Co, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo y Bristol-Myers Squibb. J. C. Gómez-Polo e I. Vilacosta no declaran conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
2. 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 randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
3. Lip GY, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49:2933–2944.
4. De Groot JR, Weiss TW, Kelly P, et al. 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 Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:f30–f39.
5. Barón-Esquivias G, Roldán I, García-Quintana A, et al. Seguridad y efectividad del edoxabán en la práctica clínica tras un año de seguimiento en España. Registro ETNA-AF EUROPE. *REC: CardioClinics*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2021.03.002>.

6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
7. Camm J, Amarenco P, Haas S, et al. Xantus: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–1153.
8. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonist in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107:1376–1382.
9. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612–1676.
10. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: The ORBIT AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597–2604.
11. 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.
12. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:749–757.