



Pacientes con valvulopatías tratados con edoxabán o warfarina en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

Raffaele De Caterina, MD, PHD,^a Giulia Renda, MD, PHD,^a Anthony P. Carnicelli, MD,^b Francesco Nordio, PHD,^b Marco Trevisan, MSC,^b Michele F. Mercuri, MD,^c Christian T. Ruff, MD, MPH,^b Elliott M. Antman, MD,^b Eugene Braunwald, MD,^b Robert P. Giugliano, MD, SM^b

RESUMEN

ANTECEDENTES El uso de anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NACO) en vez de antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con fibrilación auricular (FA) y valvulopatías coexistentes tiene un gran interés.

OBJETIVOS En este estudio se exploraron los resultados obtenidos en pacientes con FA con y sin valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), en el que se comparó edoxabán con warfarina.

MÉTODOS Las valvulopatías se definieron como los antecedentes o la presencia en la situación basal de signos ecocardiográficos de un grado como mínimo moderado de insuficiencia aórtica/mitral, estenosis aórtica o cirugía valvular previa (reemplazo por bioprótesis, reparación valvular, valvuloplastia). Se excluyeron del ensayo a los pacientes con estenosis mitral grave o válvulas cardíacas mecánicas. Se realizaron comparaciones de las tasas de ictus/episodios embólicos sistémicos (I/EES), hemorragia mayor y parámetros adicionales de eficacia y seguridad, así como los resultados clínicos netos, en los pacientes con y sin valvulopatías tratados con edoxabán o warfarina, aplicando riesgos proporcionales de Cox ajustados.

RESULTADOS Tras aplicar un ajuste respecto a múltiples características basales, en comparación con los pacientes sin valvulopatías (n = 18 222), los pacientes con valvulopatías (n = 2824) presentaron una tasa de I/EES similar pero con tasas más altas de mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 1,40; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,26 a 1,56; p < 0,001), eventos adversos cardiovasculares mayores (HR: 1,29; IC del 95%: 1,16 a 1,43; p < 0,001) y hemorragia mayor (HR: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,42, p = 0,02). La pauta de dosis altas de edoxabán tuvo una eficacia similar a la de warfarina en presencia de valvulopatías (para los I/EES, HR: 0,69; IC del 95%: 0,44 a 1,07, en pacientes con valvulopatías, y HR: 0,91; IC del 95%: 0,77 a 1,07, en pacientes sin valvulopatías; p para la interacción [p_{int}] = 0,26; y para la hemorragia mayor, HR: 0,74; IC del 95%: 0,53 a 1,02, en pacientes con valvulopatías, y HR: 0,82; IC del 95%: 0,71 a 0,94, en pacientes sin valvulopatías; p_{int} = 0,57).

CONCLUSIONES La presencia de valvulopatías aumentó el riesgo de muerte, eventos adversos cardiovasculares mayores y de hemorragias mayores, pero no afectó a la eficacia o seguridad comparativas de edoxabán a dosis altas frente a warfarina en la FA. (*Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs. Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation* [ENGAGE AF-TIMI 48]; NCT00781391) (J Am Coll Cardiol 2017;69:1372-82) © 2017 Los Autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso libre (open access) bajo la licencia de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Listen to this manuscript's
audio summary by
JACC Editor-in-Chief
Dr. Valentin Fuster.



^aInstitute of Cardiology and Center of Excellence on Aging, G. d'Annunzio University, Chieti, Italia; ^bCardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; y ^cPharma Development, Daiichi-Sankyo, Parsippany, New Jersey. El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 contó con el apoyo de una subvención de investigación de Daiichi-Sankyo al Brigham and Women's Hospital. El Dr. De Caterina ha recibido subvenciones de investigación a través de su centro por parte de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer y Roche; y ha recibido honorarios de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Lilly, AstraZeneca, Merck, Eli Lilly y Novartis. El Dr. Renda es consultor remunerado y conferenciante de Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Bayer. Los Drs. Nordio, Trevisan y Antman han recibido subvenciones a través de sus centros de Daiichi-Sankyo. El Dr. Mercuri es empleado de Daiichi-Sankyo; y tiene una patente solicitada en relación con las propiedades clínicas de edoxabán. El Dr. Ruff ha recibido subvenciones a través de

Las valvulopatías y la fibrilación auricular (FA) son trastornos frecuentes (1-4) y coexisten a menudo, en especial en los pacientes ancianos (5). Tanto las valvulopatías como la FA son causas de mortalidad y morbilidad independientes, con un aumento del riesgo de ictus y otros episodios tromboembólicos (2,4). Incluso después de introducir un ajuste respecto a otros trastornos concomitantes de interés, las valvulopatías se asocian a un aumento de entre 1,8 y 3,4 veces en el riesgo de FA en los varones y las mujeres, respectivamente (6). Entre los factores de riesgo para ambos trastornos se encuentran la edad avanzada, la diabetes, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Las valvulopatías pueden asociarse a un aumento de la incidencia de FA, debido al agrandamiento de la aurícula izquierda (7).

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron, durante muchos años, la piedra angular de la tromboprolifaxis en la FA (8-10). La introducción en 2009 de los anticoagulantes orales no AVK (NACO) ha llevado a un aumento del número de pacientes con FA tratados con anticoagulantes para la prevención del ictus (11). Sin embargo, hay una incertidumbre respecto a la profilaxis antitrombótica en los pacientes con una valvulopatía y una FA coexistentes, una situación a la que se denomina a menudo "FA valvular", pero que no ha sido bien definida por los clínicos y los investigadores (5,12). Todos los ensayos fundamentales de registro en los que se han comparado los AVK con los NACO en la FA (13-16) han excluido a los pacientes con FA en el contexto de una estenosis mitral moderada o grave o de la presencia de prótesis valvulares mecánicas, un grupo de pacientes que se considera de un riesgo especialmente elevado de tromboembolismo. Sin embargo, estos estudios incluyeron en diversos grados a pacientes con otras formas de valvulopatías. Se ha planteado la hipótesis de que la patogenia del tromboembolismo en los pacientes con FA y valvulopatías difiere de la que se da en los pacientes con FA sin valvulopatías y que los NACO podrían no aportar una protección suficiente frente al tromboembolismo tan solo en los primeros, debido a su especificidad en la inhibición de un único factor de la coagulación (5).

Presentamos aquí las tasas de ictus/episodio embólico sistémico (I/EES), hemorragia mayor y resultados clínicos netos en pacientes con y sin valvulopatías incluidos

en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), en el que se comparó edoxabán con warfarina.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE PACIENTES. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento, en el que se compararon 2 pautas de tratamiento una vez al día de edoxabán con warfarina en 21 105 pacientes con FA de riesgo moderado a alto, a lo largo de una mediana de seguimiento de 2,8 años. Anteriormente se ha publicado una descripción detallada del diseño del estudio y de los resultados obtenidos en el ensayo (16,17).

La variable de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento del total de ictus o episodios embólicos sistémicos (I/EES). La variable de valoración principal de la seguridad fue la hemorragia mayor según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (18).

Se excluyó del estudio a los pacientes con estenosis mitral grave, válvulas cardíacas mecánicas, aumento del riesgo de hemorragia, insuficiencia renal grave, necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble u otra indicación para el tratamiento de anticoagulación.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una pauta de tratamiento con edoxabán a dosis altas (PEDA: 60 mg una vez al día, con un ajuste a 30 mg en los pacientes con ≥ 1 de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min, peso ≤ 60 kg o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P); una pauta de tratamiento con edoxabán a dosis bajas (PEDB: 30 mg una vez al día, con un ajuste a 15 mg en los pacientes con ≥ 1 de los criterios antes mencionados); o warfarina a dosis ajustada para alcanzar una ratio normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Los criterios de elegibilidad fueron una documentación electrocardiográfica de una FA en los 12 meses previos y una puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- FA, fibrilación auricular
- HR_{aj}, hazard ratio ajustada
- I/EES, ictus isquémico/episodio embólico sistémico
- NACO, anticoagulante oral no antagonista de vitamina K
- P_{int}, p para la interacción
- EES, episodio embólico sistémico
- I/EES, ictus/episodio embólico sistémico
- AVK, antagonista de vitamina K

su centro de Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Eisai, Intarcia y GlaxoSmithKline; y es consultor y ha recibido honorarios de Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer y Portola. El Dr. Braunwald ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Novartis, Duke University, Merck y GlaxoSmithKline; es consultor no remunerado y conferenciante de Merck y Novartis; y es consultor de The Medicines Company, Sanofi y Theravance; y es conferenciante de Daiichi-Sankyo, Menarini International, Bayer y Medscape. El Dr. Giugliano ha recibido subvenciones de investigación y honorarios por programas de formación médica continuada de Daiichi-Sankyo y el American College of Cardiology; y es consultor remunerado de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Merck, Portola y Pfizer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 7 de septiembre de 2016; original revisado recibido el 4 de diciembre de 2016, aceptado el 7 de diciembre de 2016.

edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo) ≥ 2 . Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Se observó que las dos pautas de administración de edoxabán una vez al día eran no inferiores a las pautas de warfarina bien ajustadas (mediana de tiempo dentro del rango terapéutico del 68,4%) por lo que respecta a la prevención del total de I/EES y se asociaban a unas tasas de hemorragia y de muerte por causas cardiovasculares significativamente inferiores, en comparación con warfarina.

Se consideró que los pacientes tenían una valvulopatía si había signos ecocardiográficos previos de un grado como mínimo moderado de insuficiencia aórtica/mitral, estenosis aórtica, reparación valvular o valvuloplastia previa, o reemplazo previo por bioprótesis de la válvula aórtica o mitral en la situación basal. Todos los datos relativos a la valvulopatía fueron evaluados por los investigadores.

OBJETIVOS. Los objetivos de este análisis fueron describir la frecuencia y las características de los pacientes con valvulopatías en la población del ensayo; comparar los resultados de eficacia y seguridad en los pacientes con o sin valvulopatías incluidos en el ensayo; y evaluar la posible existencia de alguna interacción en cuanto a los resultados de eficacia y seguridad entre la asignación aleatoria del tratamiento y la presencia o los subtipos de valvulopatías.

Dado que la PEDB no se presentó a la autorización de las autoridades reguladoras (16), los datos de comparación de la PEDB con la pauta de warfarina se presentan en el [apéndice online](#).

RESULTADOS CLÍNICOS. Como en la variable de valoración principal preespecificada del ensayo principal (16,17), presentamos los datos para el total de I/EES. Presentamos también los datos de la variable combinada formada por el ictus isquémico/EES (II/EES), que es del máximo interés para la evaluación de la eficacia de la valvulopatía en el [apéndice online](#). La variable de valoración principal de la seguridad, la hemorragia mayor según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, otras variables de valoración secundarias de la eficacia, incluido el ictus invalidante (definido como la media de las puntuaciones de Rankin de 0 a 2 que definen un ictus no invalidante, de 3 a 5 correspondientes al ictus invalidante y de 6 para un ictus mortal), otras variables de valoración de la seguridad, y los resultados clínicos netos que combinaban la seguridad y la eficacia, se definieron igual que en el ensayo principal (16,17). Todos los eventos de resultados de eficacia y seguridad fueron validados por un comité de eventos clínicos independiente, que no conocía la asignación aleatoria del tratamiento, utilizando unos criterios preespecificados.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Las variables continuas se expresan en forma de medianas con los centiles 25 y 75 y las variables discretas en forma de número, porcentaje y desviación estándar. Se compararon las variables continuas con el empleo de la prueba de Kruskal-Wallis y las variables discretas con la prueba de χ^2 de Pearson. Las curvas de tasa de eventos de Kaplan-Meier describieron los resultados principales de eficacia y seguridad según la presencia de valvulopatías y el tratamiento asignado aleatoriamente.

Todos los análisis de la eficacia y de los resultados netos se realizaron en la población de análisis por intención de tratar e incluyeron los primeros episodios aparecidos tras la aleatorización, tanto si se producían en presencia de tratamiento con la medicación del estudio como si se producían sin este tratamiento. Los episodios hemorrágicos se analizaron en la población de análisis de la seguridad (todos los pacientes que tomaron como mínimo 1 dosis de la medicación del estudio) durante el periodo de tratamiento (+ 3 días después de la última dosis en caso de interrupción prematura), según lo definido en el ensayo principal (16,17). Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) con los intervalos de confianza del 95% (IC) para comparar la eficacia y la seguridad relativas de edoxabán frente a warfarina en los subgrupos, utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como covariable, junto con las siguientes características basales: edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardiaca, tipo de FA, raza, región, antecedentes de aumento de riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de hepatopatía, antecedentes de hemorragia no intracraneal, consumo de alcohol y medicaciones. Se elaboraron también modelos para evaluar la interacción entre los grupos de tratamiento aleatorizados y las valvulopatías. Se evaluaron los supuestos de riesgos proporcionales para la presencia de valvulopatías y para el tratamiento asignado aleatoriamente mediante la representación gráfica de los residuos de Schoenfeld y la evaluación de la correlación a lo largo del tiempo; su examen no sugirió ninguna transgresión del supuesto. En los pacientes con valvulopatías, evaluamos las interacciones del tratamiento con diferentes subtipos de valvulopatías para los resultados principales de eficacia y seguridad. Se realizaron análisis con el empleo del programa Stata Release versión 14 (StataCorp LP, College Station, Texas) y el programa SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON VALVULOPATÍAS Y DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO. De los 21 105 pacientes incluidos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, 59 fueron excluidos del análisis porque no se dispuso de datos sobre los antecedentes de valvulopatías. De los 21 046 pacientes restantes, 2824 (13%) tenían antecedentes de una valvulopatía moderada o grave (según lo determinado por el investigador local) o habían sido tratados anteriormente con cirugía valvular, y 18 222 (87%) no habían tenido valvulopatías. Estos 21 046 pacientes, divididos en pacientes con y sin valvulopatías, fueron los incluidos en los análisis de los resultados.

Los pacientes con valvulopatías y sin valvulopatías estaban distribuidos por igual en los grupos de tratamiento aleatorizado, tal como se indica en la [tabla 1 online](#). La mayoría de los pacientes con valvulopatías presentaban una insuficiencia mitral (10,7% del total de pacientes incluidos), un 1,7% tenían insuficiencia aórtica, un 0,8% estenosis aórtica; un 1,5% habían sido tratados previamente con cirugía valvular y un 0,9% eran portadores de una bioprótesis ([tabla 1](#)). Estas categorías no son mutuamente excluyentes, ya que algunos pacientes presentaban múltiples características de las valvulopatías.

CARACTERÍSTICAS BASALES. En la [tabla 2](#) se muestran las características basales de los pacientes con valvulopatías. Estos pacientes eran de una edad ligeramente superior, la frecuencia de mujeres era mayor y tenían a menudo antecedentes de insuficiencia cardiaca; era más probable que presentaran una FA persistente o permanente y tenían valores más altos de la puntuación CHA₂DS₂VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus, accidente isquémico transitorio [AIT] o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65–74 años, sexo femenino) y la puntuación HAS-BLED (hipertensión, función renal y hepática anormal, ictus, hemo-

rragia, INR lábil, ancianos) en comparación con los pacientes sin valvulopatías. Se presenta una información adicional en la [tabla 1 online](#).

En los pacientes con y sin valvulopatías, los asignados aleatoriamente a edoxabán o warfarina presentaban unas características basales similares ($p > 0,05$ en todos los casos) ([tabla 1 online](#)).

VARIABLES DE VALORACIÓN SEGÚN LA PRESENCIA DE VALVULOPATÍAS. Aunque en los pacientes con valvulopatías hubo unas tasas de total de I/EES (1,79%/año) y de II/EES (1,51%/año) que no diferían significativamente de las de los pacientes sin valvulopatías (1,80%/año y 1,52%/año, respectivamente; HR ajustada [HR_{aj}]: 0,9; IC del 95%: 0,78 a 1,14; $p = 0,56$; y HR_{aj}: 0,93; IC del 95%: 0,76 a 1,14; $p = 0,47$, respectivamente), sufrieron con más frecuencia otros episodios incluidos en el análisis de la eficacia. En los pacientes con valvulopatías, el infarto de miocardio (1,06%/año frente a 0,74%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,29; IC del 95%: 1,00 a 1,67; $p = 0,047$), la muerte cardiovascular (4,46%/año frente a 2,62%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,47; IC del 95%: 1,30 a 1,66; $p < 0,001$) y la mortalidad total (5,98%/año frente a 3,73%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,40; IC del 95%: 1,26 a 1,56; $p < 0,001$) fueron más frecuentes que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 3](#)).

La hemorragia mayor (3,16%/año frente a 2,5%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,42; $p = 0,020$) y varios de los tipos de hemorragia secundarios, incluida la hemorragia gastrointestinal (1,55%/año frente a 1,12%/año, respectivamente; HR_{aj}: 1,24; IC del 95%: 0,99 a 1,56; $p = 0,065$), fueron numéricamente más frecuentes en los pacientes con valvulopatías que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 4](#)). Las 3 medidas combinadas de eficacia y seguridad (principal, secundarias y resultados clínicos netos terciarios) se dieron con más frecuencia en los pacientes con valvulopatías que en los pacientes sin valvulopatías ([tabla 4](#)).

Exploramos también las variables de eficacia y seguridad con una estratificación según la gravedad de la valvulopatía, los subtipos de valvulopatías y los antecedentes de cirugía valvular previa ([tabla 2 online](#)). Los resultados obtenidos en cada uno de estos subgrupos son coherentes con los de la cohorte global con valvulopatías, con la excepción de los pacientes con insuficiencia aórtica y los pacientes con antecedentes previos de cirugía. En estos 2 últimos grupos hubo unas tasas de eventos que no diferían significativamente de las de los pacientes sin valvulopatías ([tabla 2 online](#)).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE EDOXABÁN Y WARFARINA EN PACIENTES CON Y SIN VALVULOPATÍAS. La [ilustración central](#) muestra las curvas de Kaplan-Meier para el total de I/EES y la hemorragia mayor, respectivamente, según el grupo de tratamiento aleatorizado asignado y la

Categoría*	n	%
Insuficiencia mitral	2250	10,7
Insuficiencia aórtica	369	1,7
Estenosis aórtica	165	0,8
Cirugía valvular	325	1,5
Válvulas bioprotésicas	191	0,9
Reparación valvular	123	0,6
Valvuloplastia	19	0,9

* Las categorías no son mutuamente excluyentes, puesto que un paciente podría tener múltiples valvulopatías.
ENGAGE AF-TIMI 48 = estudio Effective Anticoagulation with factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48.

TABLA 2 Características basales de los pacientes según el tratamiento y la presencia o ausencia de valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

	Con valvulopatía (n = 2824)	Sin valvulopatía (n = 18 222)	Valor de p*
Edad, años	71,8 ± 9,4	70,4 ± 9,4	< 0,001
Sexo, %			
Mujeres	1193 (42,2)	6828 (37,5)	< 0,001
Varones	1631 (57,8)	11 394 (62,5)	
IMC, kg/m ²	28,8 ± 5,7	29,6 ± 6,0	< 0,001
Raza, %			
Blancos	2382 (84,3)	14 631 (80,3)	< 0,001
Asiáticos	307 (10,9)	2598 (14,3)	
Negros	37 (1,3)	240 (1,3)	
Todos los demás	98 (3,5)	752 (4,1)	
Regiones, %			
Norteamérica	745 (26,4)	3927 (21,6)	< 0,001
Latinoamérica	221 (7,8)	2432 (13,3)	
Europa Occidental	336 (11,9)	2872 (15,8)	
Europa Oriental	1175 (41,6)	5960 (32,7)	
Asia-Pacífico y Sudáfrica	347 (12,3)	3031 (16,6)	
Uso de ácido acetilsalicílico en el momento de la aleatorización, %			
No	1990 (70,5)	12 884 (70,7)	0,783
Sí	834 (29,5)	5334 (29,3)	
Tipo de fibrilación auricular, %			
Paroxística	555 (19,7)	4800 (26,4)	< 0,001
Persistente	681 (24,1)	4173 (22,9)	
Permanente	1588 (56,2)	9243 (50,7)	
Antecedentes de enfermedad coronaria, %			
No	1700 (60,2)	12 339 (67,7)	< 0,001
Sí	1122 (39,8)	5882 (32,3)	
Antecedentes de enfermedad carotídea, %			
No	2609 (92,4)	17 138 (94,1)	< 0,001
Sí	215 (7,6)	1077 (5,9)	
Antecedentes de ICC, %			
No	742 (26,3)	8211 (45,1)	< 0,001
Sí	2082 (73,7)	10 011 (54,9)	
Antecedentes de diabetes, %			
No	1916 (67,8)	11 526 (63,3)	< 0,001
Sí	908 (32,2)	6696 (36,7)	
Antecedentes de hipertensión, %			
No	195 (6,9)	1154 (6,3)	0,248
Sí	2 629 (93,1)	17 068 (93,7)	
Antecedentes de ictus o AIT, %			
No	2156 (76,3)	12 932 (71,0)	< 0,001
Sí	668 (23,7)	5290 (29,0)	
AclCr en el momento de la aleatorización, ml/min	70,04 ± 29,58	77,24 ± 31,44	< 0,001
Puntuación CHADS ₂	2,92 ± 1,00	2,83 ± 0,97	< 0,001
Puntuación CHA ₂ DS ₂ VASC	4,56 ± 1,43	4,30 ± 1,38	< 0,001
Puntuación HAS-BLED	2,55 ± 0,98	2,50 ± 0,97	0,018

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * p = prueba de χ^2 (Kruskal-Wallis para las variables continuas), valvulopatías frente a no valvulopatías.
 IMC = índice de masa corporal; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva/crónica; AclCr = aclaramiento de creatinina; HIC = hemorragia intracraneal; AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en el texto y la tabla 1.

presencia de valvulopatías. Las tasas del total de I/EES en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA frente a las de los tratados con warfarina fueron del 1,39%/año frente al 2,02%/año, respectivamente (HR: 0,69; IC del

95%: 0,44 a 1,07); en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 1,60%/año frente al 1,77%/año, respectivamente (HR: 0,91; IC del 95%: 0,77 a 1,07; $p_{\text{int}} = 0,26$). En un análisis de los pacientes que recibieron tratamiento, los correspondientes resultados en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 1,00%/año frente al 1,61%/año, respectivamente (HR: 0,60; IC del 95%: 0,35 a 1,10); en los pacientes sin valvulopatías, estos resultados fueron del 1,21%/año frente al 1,48%/año, respectivamente (HR: 0,82; IC del 95%: 0,66 a 1,00; $p_{\text{int}} = 0,25$).

Las tasas de I/EES en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 1,18%/año frente al 1,65%/año, respectivamente; en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 1,36%/año frente al 1,31%/año, respectivamente ($p_{\text{int}} = 0,17$).

Las tasas de hemorragia mayor en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 3,28%/año frente al 4,46%/año, respectivamente; en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 2,66%/año frente al 3,27%/año, respectivamente ($p_{\text{int}} = 0,57$) (tabla 3 online).

Casi todas las comparaciones relativas a la eficacia fueron coherentes en los pacientes con y sin valvulopatías (figura 1, tabla 3 online), aunque la prevención de la muerte por cualquier causa y de la combinación de muerte o ictus invalidante fue numéricamente mejor con el empleo de la PEDA que con warfarina en los pacientes sin valvulopatías. Las excepciones fueron las de las tasas de mortalidad por cualquier causa y las tasas de muerte o ictus invalidante. En los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina, las tasas de mortalidad fueron del 6,46%/año frente al 5,71%/año, respectivamente (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90 a 1,42); en los pacientes sin valvulopatías, hubo una mortalidad del 3,62%/año frente al 4,13%/año, respectivamente (HR: 0,88; IC del 95%: 0,78 a 0,98; $p_{\text{int}} = 0,045$). Las tasas de muerte o ictus invalidante en los pacientes con valvulopatías tratados con PEDA en comparación con los tratados con warfarina fueron del 6,75%/año frente al 5,96%/año, respectivamente (HR: 1,13; IC del 95%: 0,90 a 1,41); en los pacientes sin valvulopatías, fueron del 3,87%/año frente al 4,39%/año, respectivamente (HR: 0,88; IC del 95%: 0,79 a 0,98; $p_{\text{int}} = 0,046$) (tabla 3 online).

Los resultados principales de eficacia del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 fueron también coherentes para el tratamiento con la PEDB al dividir a los pacientes en los subgrupos con valvulopatías y sin valvulopatías; los valores de p para la interacción no fueron significativos en ninguna de las evaluaciones (tabla 3 online). Tampoco observamos diferencias significativas en cuanto a los resultados de seguridad comparativa de la PEDB frente a

TABLA 3 Resultados de eficacia según la presencia o ausencia de valvulopatías en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48

Cohorte de análisis ITT, variables de valoración principales en el período de estudio global	Con valvulopatía (n = 2824)		Sin valvulopatía (n = 18 222)		HR ajustada (con valvulopatía frente a sin valvulopatía)*		
	n	Tasa de eventos (%/años)	n	Tasa de eventos (%/años)	HR	IC del 95%	Valor de p†
Ictus o episodio embólico sistémico	132	1,79	880	1,80	0,94	0,78-1,14	0,56
Ictus isquémico o episodio embólico sistémico	112	1,51	746	1,52	0,93	0,76-1,14	0,47
Ictus	123	1,66	832	1,70	0,94	0,77-1,14	0,54
Hemorrágico	22	0,29	147	0,30	1,07	0,67-1,70	0,79
Isquémico	103	1,39	698	1,43	0,92	0,75-1,14	0,46
No invalidante y no mortal	77	1,04	481	0,98	1,04	0,81-1,33	0,76
Invalidante o mortal	50	0,66	372	0,75	0,84	0,62-1,13	0,24
Mortal	31	0,41	205	0,41	0,88	0,60-1,30	0,53
Episodio embólico sistémico	9	0,12	57	0,11	0,85	0,41-1,77	0,67
Variables de valoración secundarias clave							
Ictus, episodio embólico sistémico o muerte por causas cardiovasculares	424	5,72	1920	3,92	1,31	1,17-1,46	< 0,001
Evento cardíaco adverso mayor	472	6,44	2182	4,50	1,29	1,16-1,43	< 0,001
Ictus, episodio embólico sistémico o muerte	534	7,20	2431	4,96	1,30	1,18-1,43	< 0,001
Otras variables de valoración							
Muerte o hemorragia intracraneal	477	6,35	2024	4,08	1,38	1,24-1,53	< 0,001
Muerte o ictus invalidante	467	6,20	2003	4,03	1,36	1,22-1,51	< 0,001
Muerte							
Cualquier causa	455	5,98	1879	3,73	1,40	1,26-1,56	< 0,001
Causas cardiovasculares	339	4,46	1318	2,62	1,47	1,30-1,66	< 0,001
Infarto de miocardio	79	1,06	363	0,74	1,29	1,00-1,67	0,047

* La hazard ratio ajustada indica un ajuste respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardíaca, tipo de fibrilación auricular, raza, región, antecedentes de aumento del riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes de hemorragia no intracraneal, alcohol, y medicamentos (antiagregantes plaquetarios o fármacos antiinflamatorios no esteroideos). † Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

warfarina (los valores de p para la interacción no fueron significativos en ninguna de las evaluaciones) (**figura 2, tabla 4 online**).

Al realizar un análisis según la localización de la valvulopatía (mitral frente a aórtica), los antecedentes de cirugía valvular y el reemplazo por una válvula bioprotésica, los perfiles de eficacia y seguridad de las dos pautas posológicas de edoxabán fueron similares, con independencia de la existencia de una patología valvular específica o la ausencia de valvulopatías.

DISCUSIÓN

En este análisis de los pacientes incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, estratificados según la presencia o ausencia de valvulopatías, observamos que varios resultados de eficacia y de seguridad, incluidas las de muerte, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y hemorragia mayor, tuvieron una prevalencia superior en los pacientes con valvulopatías en comparación con los pacientes sin valvulopatías, incluso después de un ajuste multivariante para las diferencias existentes en la situación basal. No obstante, la eficacia y seguridad relativas

de la PEDA en comparación con las de warfarina, tal como se observó en el ensayo principal, se preservaron con independencia de la presencia o ausencia de valvulopatías. Tal como se describió en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (16), diversas variables de valoración de las hemorragias fueron significativamente menos frecuentes con edoxabán, sin que hubiera evidencia alguna de una modificación clínicamente relevante del efecto por la presencia de una valvulopatía. Así pues, los pacientes con FA y valvulopatías incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 parecen obtener como mínimo el mismo beneficio con el tratamiento de edoxabán en lugar de warfarina.

En los otros 3 ensayos de los NACO en comparación con warfarina en pacientes con FA se realizó también un análisis de los pacientes con valvulopatías. Sin embargo, las comparaciones cruzadas resultan difíciles debido a las diferencias en los criterios de inclusión de los ensayos y, lo que es más importante, las notables diferencias existentes entre ellos en la definición de la valvulopatía. Por ejemplo, los ensayos ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (15,19) y RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy*) (13,20)

TABLA 4 Resultados de seguridad y resultados clínicos netos según la presencia o ausencia de valvulopatías en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48

Parámetros de valoración	Con valvulopatía (n = 2815)		Sin valvulopatía (n = 18 152)		HR ajustadas (con valvulopatía frente a sin valvulopatía) [†]		
	n	Tasa de eventos (%/años)	n	Tasa de eventos (%/años)	HR	IC del 95%	Valor de p§
Cohorte de análisis de la seguridad *							
Hemorragia mayor	188	3,16	1003	2,50	1,21	1,03-1,42	0,020
Mortal	15	0,25	96	0,24	0,92	0,53-1,59	0,762
Hemorragia en órgano o áreas críticas	50	0,83	337	0,83	1,03	0,76-1,40	0,834
Hemorragia manifiesta con pérdida de sangre ≥ 2 g/dl	143	2,40	683	1,69	1,30	1,08-1,57	0,005
Cualquier hemorragia intracraneal	28	0,46	206	0,50	0,96	0,64-1,44	0,851
Hemorragia intracraneal mortal	9	0,15	69	0,17	0,79	0,39-1,58	0,50
Hemorragia digestiva	93	1,55	455	1,12	1,24	0,99-1,56	0,065
Tracto gastrointestinal alto	62	1,03	276	0,68	1,40	1,05-1,85	0,020
Tracto gastrointestinal bajo	33	0,55	186	0,46	1,04	0,71-1,54	0,83
Hemorragia en otra localización	71	1,18	356	0,88	1,30	1,00-1,68	0,050
Hemorragia con peligro para la vida	26	0,43	197	0,48	0,97	0,64-1,49	0,90
Hemorragia con peligro para la vida o mortal	41	0,68	292	0,72	0,96	0,69-1,34	0,80
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	528	9,68	3050	8,27	1,13	1,03-1,24	0,013
Hemorragia menor	257	4,46	1591	4,13	0,98	0,86-1,13	0,82
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	659	12,30	3785	10,40	1,13	1,04-1,23	0,004
Cualquier hemorragia manifiesta	793	15,40	4677	13,42	1,09	1,01-1,18	0,030
Resultados clínicos netos [‡]							
Principal	703	9,89	3311	6,98	1,29	1,19-1,40	< 0,001
Secundarios	498	6,66	2194	4,44	1,34	1,21-1,49	< 0,001
Terciarios	554	7,50	2562	5,25	1,29	1,17-1,41	< 0,001

* Los datos proceden de la cohorte de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento, que empezó cuando se administró la primera dosis de la medicación del estudio, con una censura de intervalo para el análisis de los eventos que se produjeron durante interrupciones de la medicación del estudio de una duración superior a los 3 días, excepto en el caso de los resultados clínicos netos. Se presentan los datos de los resultados netos para el periodo total de tratamiento, que se inició en el momento de la aleatorización y no incluyó una censura de intervalo para el análisis durante las interrupciones de la medicación del estudio. † La *hazard ratio* ajustada indica un ajuste respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, cuartiles de creatinina, antecedentes de hipertensión, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, tipo de fibrilación auricular, raza, región, antecedentes de aumento del riesgo de caídas, antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, antecedentes de enfermedad coronaria, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes de hemorragia no intracraneal, alcohol, y medicamentos (antiagregantes plaquetarios o fármacos antiinflamatorios no esteroideos). ‡ Principal = ictus, episodio embólico sistémico, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa. Secundarios = ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o muerte por cualquier causa. Terciarios = ictus, episodio embólico sistémico, hemorragia con peligro para la vida o muerte por cualquier causa. § Los valores de p en **negrita** indican significación estadística.
Abreviaturas como en la **Tabla 1**.

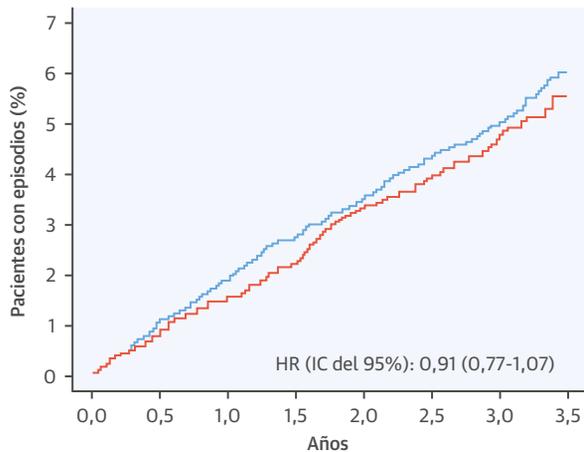
incluyeron a pacientes con una valvulopatía tricuspídea, que no es probable que influya en el riesgo tromboembólico arterial. Los ensayos ARISTOTLE (15,19) y RE-LY (13,20) fueron también los únicos que incluyeron a pacientes con estenosis mitral leve, 2 situaciones que no se aceptaron en los otros 2 ensayos. El ensayo ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism in Atrial Fibrillation*) (14,21), aunque excluyó a los pacientes con cualquier tipo de prótesis valvular, incluyó a pacientes con antecedentes previos de anuloplastia, comisurotomía y valvuloplastia. No obstante, la información de los ensayos de fase III de NACO es complementaria, puesto que aportan datos sobre el riesgo de la valvulopatía coexistente con la FA en los ensayos actuales y respecto a la posibilidad de tratar a estos pacientes con NACO. Este análisis del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 presenta un número relativamente

elevado de pacientes (n = 2824) y es el que tiene un periodo de exposición más largo (mediana de seguimiento: 2,8 años) en pacientes con valvulopatía izquierda asignados aleatoriamente a un tratamiento con NACO o con warfarina. La totalidad de la evidencia actualmente existente indica que los pacientes con valvulopatías obtienen un beneficio relativo con los NACO en comparación con warfarina igual que el que se obtiene en los pacientes sin valvulopatías.

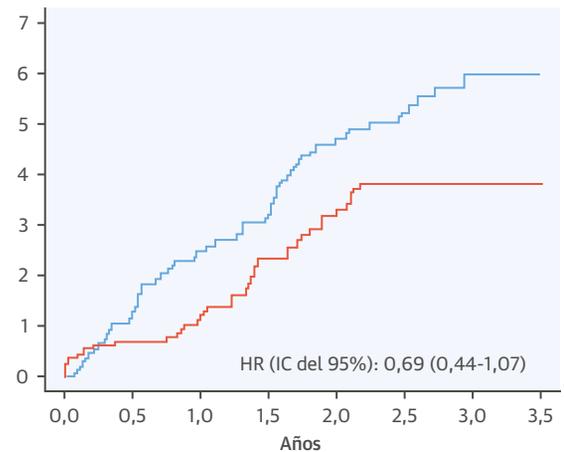
En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los pacientes con valvulopatías fueron de mayor edad, con una mayor frecuencia de mujeres, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, y presentaron más a menudo formas sostenidas de FA y tuvieron puntuaciones CHA₂DS₂VASc y HAS-BLED más altas. La mayor parte de estas características se asocian a un riesgo superior de ictus y hemorragia. Sin embargo, la presencia concomitante de una valvulopatía aumentó significativamente el

ILUSTRACIÓN CENTRAL NACO para la valvulopatía en la fibrilación auricular: Episodios de ictus y de hemorragia mayor

Ictus/EES según el tratamiento sin valvulopatía (n = 18 222)

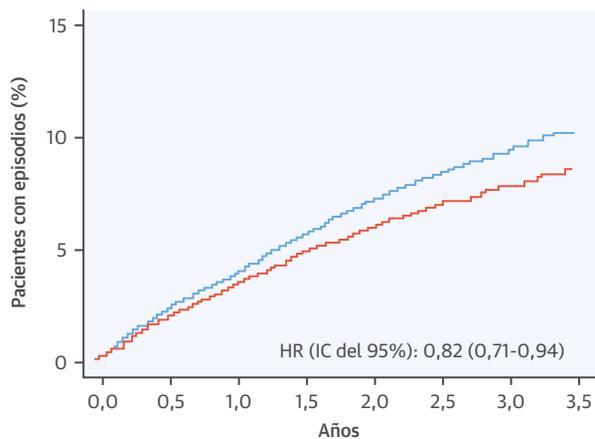


Ictus/EES según el tratamiento con valvulopatía (n = 2824)

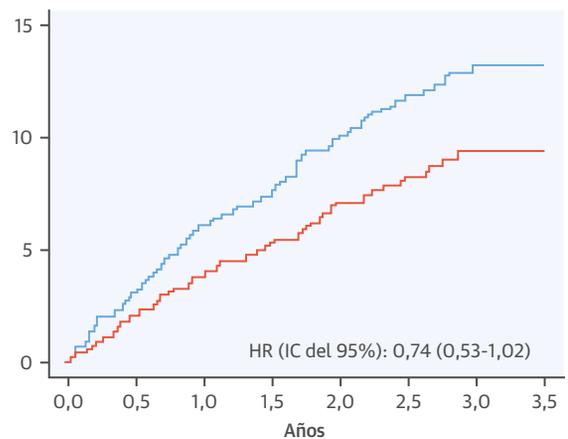


Valor de p para interacción: 0,44

Hemorragia mayor según el tratamiento sin valvulopatía (n = 18 222)



Hemorragia mayor según el tratamiento con valvulopatía (n = 2824)



Valor de p para interacción: 0,57

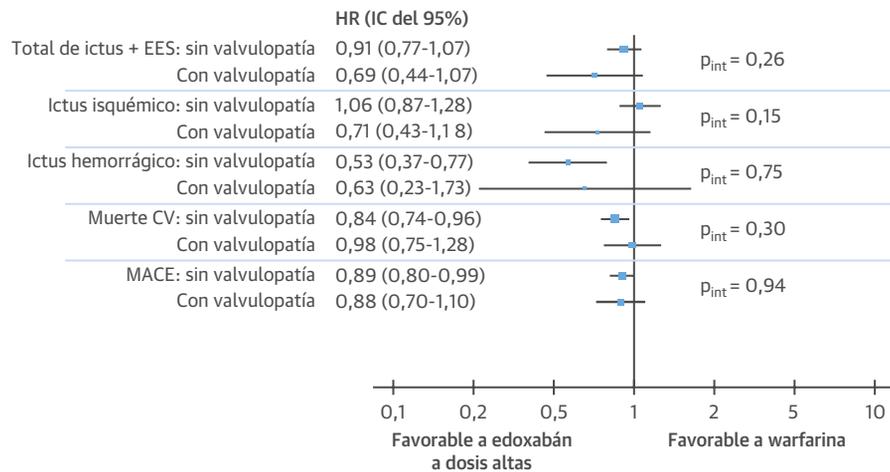
— Warfarina — Pauta posológica de edoxabán a dosis alta

De Caterina, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1372-82.

(Recuadros superiores) Curvas de Kaplan-Meier para el total de ictus o episodios embólicos sistémicos según el grupo de tratamiento asignado aleatoriamente y la presencia de valvulopatía, durante el periodo de estudio. (Recuadros inferiores) Curvas de Kaplan-Meier para la hemorragia mayor según el grupo de tratamiento asignado aleatoriamente y la presencia de valvulopatías, durante el periodo de estudio. NACO = anticoagulante oral no antagonista de vitamina K; EES = episodio embólico sistémico.

riesgo (HR: 1,30) en el análisis ajustado para la combinación de todos los resultados de eficacia del ensayo, que incluía el I/EES, o la muerte por causas cardiovasculares; los eventos adversos cardíacos mayores; y el I/EES o la muerte. Los pacientes con valvulopatías presentaron también un aumento ajustado significativo de las hemo-

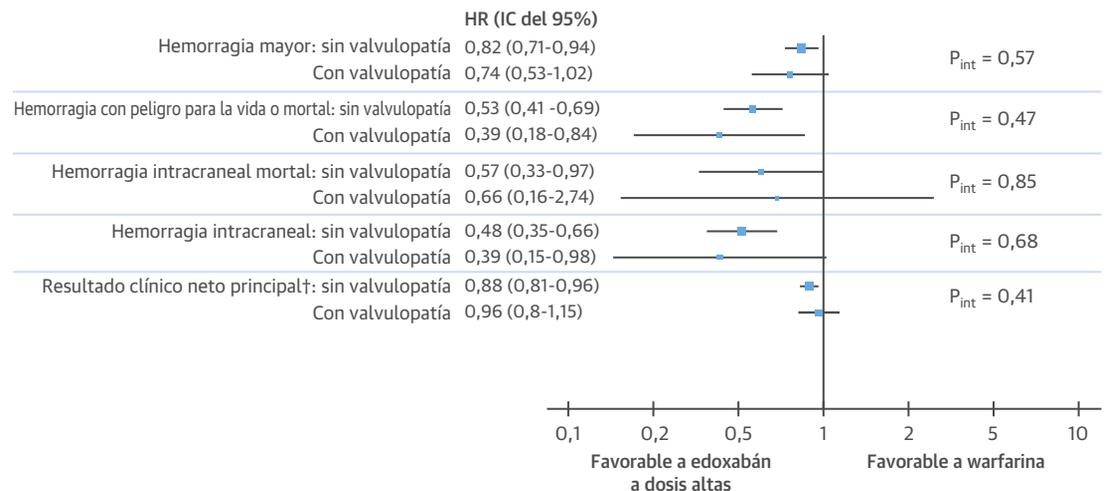
rragias mayores (HR_{aj}: 1,21) y las hemorragias digestivas (HR_{aj}: 1,24) en comparación con los pacientes con FA pero sin valvulopatías. Las razones de estas observaciones no se conocen, ni se explican tampoco por el perfil de riesgo superior del subgrupo con valvulopatías, y serán precisas nuevas investigaciones al respecto.

FIGURA 1 Gráfico de bosque de los resultados de eficacia en pacientes tratados con edoxabán a dosis altas frente a los tratados con warfarina, con o sin presencia de valvulopatías

IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; HR = *hazard ratio*; MACE = eventos cardiacos adversos mayores: definidos como infarto de miocardio, ictus, episodio embólico sistémico o muerte debida a causa cardiovascular (incluida la hemorragia); EES = episodio embólico sistémico.

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los resultados de I/EES fueron similares en los pacientes con y sin valvulopatías tras un ajuste multivariante. Sin embargo, las tasas de mortalidad, los resultados de eficacia combinados y varios tipos de hemorragias fueron más altas. La semejanza del riesgo del total de ictus/EES, pero con una mayor mortalidad, en los pacientes con valvulopatías en comparación con los pacientes sin valvulopatías en la cohorte del ENGAGE AF-TIMI 48 difiere en cierta medida de

lo descrito en los otros 3 ensayos. En el ensayo RE-LY, los pacientes con valvulopatías presentaron unas tasas de I/EES y de mortalidad ajustadas similares y unas tasas de hemorragia mayor ajustadas más altas (20); en el ensayo ARISTOTLE, los pacientes con valvulopatías presentaron una tasa ajustada de I/EES y muerte superior (19); y en el ensayo ROCKET-AF, los pacientes con valvulopatías tuvieron una tasa ajustada de EES superior (21). En términos generales, los 4 ensayos concuerdan en cuanto al

FIGURA 2 Gráfico de bosque de los resultados de seguridad en pacientes tratados con edoxabán frente a los tratados con warfarina, con o sin presencia de valvulopatías

*Hemorragia con peligro para la vida = episodio hemorrágico intracraneal o asociado a un compromiso hemodinámico que requiere intervención.
†Resultado clínico neto principal = muerte por cualquier causa, ictus, episodio embólico sistémico o hemorragia mayor. Abreviaturas como en la figura 1.

mayor riesgo de episodios hemorrágicos en los pacientes con valvulopatías. La información complementaria de estos ensayos deja, pues, ciertas dudas respecto a un posible aumento del riesgo de episodios isquémicos en la población con valvulopatías incluida en los ensayos, tras aplicar un ajuste para las variables basales.

Si los pacientes con FA y valvulopatías tienen realmente un mayor riesgo de episodios isquémicos (datos contradictorios) y de hemorragias (datos coherentes en todos los ensayos) en comparación con los pacientes sin valvulopatías, los pacientes con valvulopatías podrían obtener un efecto beneficioso especialmente favorable con el tratamiento de anticoagulación oral en general y con los NACO en particular. Sin embargo, nosotros no observamos diferencias importantes significativas en los resultados comparativos de edoxabán frente a warfarina, y hubo muy pocas interacciones estadísticamente significativas entre el tratamiento y la presencia de valvulopatías. Las únicas interacciones con un nivel de significación limítrofe observadas en nuestro análisis de la eficacia fueron las del tratamiento con la mortalidad total y con la mortalidad o ictus invalidante ($p_{\text{int}} = 0,045$ y $0,046$, respectivamente). Aunque es posible que edoxabán sea más eficaz que warfarina para prevenir la muerte en los pacientes sin valvulopatías, el hecho de que estos resultados no sean coherentes con los correspondientes a otras variables de valoración de la eficacia y la seguridad del estudio, el número relativamente bajo de muertes en el subgrupo de menor tamaño de pacientes con valvulopatías y la ausencia de un ajuste por multiplicidad de pruebas en este análisis exploratorio plantean la posibilidad de un error de tipo I, y ello justifica la necesidad de precaución en la interpretación. Además, el análisis de subgrupos en el que se dividió a los pacientes con valvulopatías en función de la valvulopatía predominante no sugirió diferencias de efecto entre warfarina y ninguna de las 2 pautas de edoxabán evaluadas en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 tanto para los resultados de eficacia como para los de seguridad, si bien el número de eventos fue muy bajo en algunos subgrupos. Estos datos son, pues, tranquilizadores respecto al uso de edoxabán en los pacientes con valvulopatías definida tal como se hace en este ensayo.

De manera similar a lo observado en los demás ensayos de fase III de NACO, en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se excluyeron los pacientes con válvulas protésicas mecánicas y los pacientes con estenosis mitral moderada o grave. Las razones de estas exclusiones en todos los ensayos de NACO fueron el mayor riesgo de ictus en estos casos (a menudo muy superiores a la tasa de 10 episodios de ictus por 100 pacientes-años [5]) y la necesidad de una pauta de tratamiento antitrombótico más intensa en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (22). Agrupamos estas dos situaciones bajo el acrónimo inglés de

MARM (*Mechanical valve AND Rheumatic Mitral*)-AF (5), con el objetivo de proporcionar una definición más clara de los tipos de FA en los que actualmente no es adecuado un tratamiento con NACO. Hay una razón bastante convincente para continuar evitando el uso de NACO en pacientes con válvulas protésicas mecánicas en la prevención del ictus, a la vista de los resultados del ensayo ER-ALIGN (*Dabigatran Etxilate in Patients With Mechanical Heart Valves*), el único estudio con valoración de resultados clínicos con un NACO llevado a cabo en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. De hecho, en el ensayo ER-ALIGN, el empleo de 2 dosis altas de dabigatrán se asoció a un número de ictus superior y a más episodios hemorrágicos que el uso de warfarina (23), y los datos sobre el mecanismo del efecto respaldan el concepto de que dabigatrán puede ser menos eficaz que warfarina para inhibir la coagulación iniciada por la fase de contacto (24). En cambio, en la actualidad no hay datos, ni tampoco razones a priori sobre el mecanismo del efecto, que lleven a plantear la hipótesis de un comportamiento diferencial de los NACO en los pacientes con FA y estenosis mitral. En este caso, la patogenia del tromboembolismo, de manera similar a lo que ocurre en la mayor parte de las demás formas de FA, deriva en gran parte de la estasis en la orejuela auricular izquierda y en la aurícula izquierda, que debieran ser prevenibles con los NACO (25).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, aunque se especificó a priori, los resultados se basan en un análisis de subgrupos de un ensayo en el que el cálculo de la potencia estadística fue el apropiado para una población amplia con FA. En segundo lugar, los datos presentados proceden de un subgrupo de pacientes preespecificado que fueron incluidos en un ensayo clínico con unos criterios de inclusión estrictos. En consecuencia, es posible que los resultados no sean plenamente generalizables a poblaciones más amplias de pacientes con valvulopatías y FA. En tercer lugar, se recogió y analizó de forma centralizada una información ecocardiográfica detallada sobre la gravedad de la valvulopatía tan solo en una pequeña parte de los pacientes (26). En consecuencia, la clasificación del tipo de lesión valvular utilizada para este análisis se basó por entero en los datos clínicos aportados por los investigadores locales. En cuarto lugar, aunque este estudio incluyó un número sustancial de pacientes con FA y valvulopatías, la baja tasa de eventos de muchas de las variables de valoración comportó una limitación de la potencia estadística para la detección de una heterogeneidad en los efectos de edoxabán en comparación con warfarina. Por último, los pacientes con valvulopatías, en comparación con los pacientes sin valvulopatías, presentaron diferencias sustanciales en las características basales y, aunque aplicamos un ajuste multivariable, es probable que existan aún algunos efectos de confusión residuales.

CONSECUENCIAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS. La falta de homogeneidad en los criterios de inclusión de los 4 ensayos de fase III contemporáneos en cuanto a la definición de la FA no valvular indica la necesidad de una definición más clara e inequívoca de este trastorno que tenga aplicabilidad clínica. Con la excepción de las válvulas mecánicas y la estenosis mitral de moderada a grave (MARM-AF), parece que los NACO podrían utilizarse en muchos pacientes con valvulopatías y una FA coexistente.

Deberán realizarse nuevos estudios centrados en pacientes con implantes de válvulas bioprotésicas o reparaciones valvulares recientes (en especial los pacientes tratados con anuloplastias), así como en las poblaciones que se han excluido de los 4 ensayos de fase III de comparación de NACO con warfarina. Están justificados también otros estudios adicionales en el contexto cada vez más prevalente del implante percutáneo de válvula aórtica, así como en la estenosis mitral de moderada a grave. Un abordaje cauteloso en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (tal vez en los pacientes con válvulas que requieren una anticoagulación menos intensa como las On-X [On-X Life Technologies, Kennesaw, Georgia] en la posición aórtica) (27), y empezando tal vez con un estudio de farmacocinética/farmacodinámica para identificar la dosis óptima de un inhibidor de factor Xa, podría abrir el camino para evaluar los NACO en ensayos de fase III en pacientes con válvulas mecánicas.

CONCLUSIONES

En un amplio ensayo clínico contemporáneo realizado en pacientes con FA y una indicación para la anticoagulación oral, la coexistencia de unos antecedentes de valvulopatías izquierda de moderada a grave (aparte de las válvulas mecánicas o la estenosis mitral de moderada a grave) o de cirugía valvular previa es frecuente y se asocia a un mayor riesgo de muerte, eventos adversos cardiovascula-

res mayores y hemorragia. Sin embargo, no hubo ninguna evidencia sólida que indicara una diferencia de efecto en la eficacia relativa de edoxabán frente a warfarina en estos pacientes en cuanto al total de I/EES, los II/EES (que fueron similares con edoxabán a dosis altas y con warfarina) o las hemorragias (menos frecuentes con edoxabán).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, 350 Longwood Avenue, 1st Floor Offices, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: rgiugliano@partners.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En los pacientes con fibrilación auricular que presentan una valvulopatía moderada o grave, aparte de la estenosis mitral o las válvulas cardíacas mecánicas, edoxabán a dosis altas tiene una eficacia similar a la de warfarina y una mayor seguridad. Edoxabán y otros NACO pueden usarse en los pacientes con fibrilación auricular y una valvulopatía no reumática en válvula nativa o que han sido tratados con un reemplazo valvular con una bioprótesis o con una reparación valvular anteriormente.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Debe abandonarse el término "fibrilación auricular no valvular" en favor de situaciones específicas con mayor precisión en las que pueden y no pueden usarse los NACO. Serán necesarios nuevos estudios para determinar el intervalo de tiempo tras la cirugía valvular cardíaca a partir del cual pueden prescribirse los NACO de forma segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962-70.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
5. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35:3328-35.
6. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
7. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:394-409.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
9. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
10. 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;37:2893-962.
11. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—Euro-

- pean Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
12. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014;16:1720-5.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
18. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
19. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132:624-32.
20. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-98.
21. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-85.
22. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33: 2451-96.
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369: 1206-14.
24. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002322.
25. De Caterina R, Camm JA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial. *Europace* 2015;18:6-11.
26. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014;35: 1457-65.
27. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1202-10; discussion 1210-1.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, edoxabán, NACO, valvulopatía, warfarina

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión de este artículo *online*.