

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Análisis comparativo aleatorizado y doble ciego de edoxabán a mitad de dosis frente a dosis plena en 14.014 pacientes con fibrilación auricular



Jan Steffel, MD,^a Christian T. Ruff, MD, MPH,^b Ophelia Yin, PhD,^c Eugene Braunwald, MD,^b Jeong-Gun Park, PhD,^b Sabina A. Murphy, MPH,^b Stuart Connolly, MD,^d Elliott M. Antman, MD,^b Robert P. Giugliano, MD, SM^b

RESUMEN

ANTECEDENTES En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), la pauta de edoxabán en dosis bajas (PEDB) y la pauta de edoxabán en dosis altas (PEDA) fueron no inferiores a un tratamiento con warfarina bien controlado para la prevención del ictus en la fibrilación auricular.

OBJETIVOS El objetivo del presente análisis del ensayo ENGAGE AF-TIMI-48 fue realizar una comparación exhaustiva del resultado clínico neto (RCN) de la PEDB (30 mg una vez al día, con reducción de la dosis a 15 mg en pacientes seleccionados) con la PEDA (60 mg una vez al día, con reducción de la dosis a 30 mg en pacientes seleccionados).

MÉTODOS En este estudio se llevó a cabo un análisis especificado *a priori* del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, en el que se comparó a los pacientes tratados con la pauta PEDB con los tratados con la pauta PEDA.

RESULTADOS El RCN principal definido *a priori* de (ictus/embolia sistémica [EES], hemorragia mayor, muerte) fue menos frecuente con la PEDB (7,26% frente a 8,01%; *hazard ratio*: 0,90; intervalo de confianza del 95%: 0,84 a 0,98, $p = 0,014$). Los RCN secundarios (ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) y terciarios (ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) fueron similares con las 2 pautas de administración. Los pacientes asignados aleatoriamente a la PEDB, en comparación con los asignados a la PEDA, presentaron un riesgo significativamente mayor de ictus/EES (2,04% frente a 1,56%; *hazard ratio*: 1,31; intervalo de confianza del 95%: 1,12 a 1,52; $p < 0,001$). Por el contrario, la hemorragia mayor, la hemorragia intracraneal, la hemorragia gastrointestinal mayor y la hemorragia con peligro para la vida se dieron con una frecuencia significativamente inferior con el empleo de la PEDB en comparación con la PEDA. Estos resultados fueron respaldados por múltiples observaciones farmacocinéticas.

CONCLUSIONES En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, el RCN principal se redujo con la PEDB en comparación con la PEDA, mientras que los RCN secundarios y terciarios fueron similares con las 2 pautas de administración. Estos resultados pueden ser útiles a los médicos para individualizar la posología de edoxabán de un modo basado en la evidencia. Sin embargo, la PEDA autorizada continúa siendo el tratamiento estándar dentro de las pautas posológicas disponibles de edoxabán para la prevención del ictus en la fibrilación auricular. (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48* [ENGAGE AF-TIMI 48]; NCT00781391) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1197-207) © 2021 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACOD** = anticoagulante oral directo**AUC_{0-24,eq}** = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estable**C_{máx}** = concentraciones máximas**C_{mín}** = concentraciones mínimas**EES** = evento embólico sistémico**FA** = fibrilación auricular**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**PEDA** = pauta de edoxabán en dosis altas**PEDB** = pauta de edoxabán en dosis bajas**RCN** = resultado clínico neto

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han pasado a ser el tratamiento preferido para la prevención del ictus en la fibrilación auricular (FA), a la vista de los resultados de 4 ensayos clínicos aleatorizados de fase III realizados con fines de registro (“pivotal”) (1-8). Aunque estos ensayos mostraron una eficacia como mínimo similar (si no mejor) por lo que respecta a la prevención del ictus, el riesgo de hemorragias graves (incluidas las intracraneales y las mortales) se redujo en comparación con lo observado con warfarina (2). En consecuencia, las guías actuales recomiendan el empleo de ACOD con preferencia al uso de antagonistas de la vitamina K para la prevención del ictus en la mayor parte de los pacientes con FA (7,8). Sin embargo, el riesgo inherente de una hemorragia grave, aun siendo menos frecuente con el tratamiento con ACOD que con el de antagonistas de la vitamina K, puede afectar a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (9,10).

El temor a la hemorragia ha conducido a una sobreutilización sustancial de dosis reducidas de todos los ACOD no estudiadas y “fuera de las indicaciones aprobadas” (11-14). Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados que permitan realizar una evaluación de la eficacia o la seguridad de las dosis reducidas de apixabán o rivaroxabán en pacientes que no cumplen los respectivos criterios para la reducción de la dosis definidos *a priori* (4,5). En cambio, en el ensayo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), se comparó el uso de warfarina con el de 2 dosis de dabigatrán (150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día) que correspondían a una reducción de la dosis de un 27% con la posología de dosis baja de dabigatrán en comparación con la pauta de dosis alta de este fármaco (3). Aunque la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día produjo una eficacia superior a la de la warfarina en la reducción de los ictus y los eventos embólicos sistémicos (EES) con una tasa similar de hemorragias mayores, la dosis de 110 mg dos veces al día mostró una eficacia similar a la de la warfarina con una tasa de hemorragias mayores inferior.

En el ensayo aleatorizado y doble ciego de 3 grupos de tratamiento ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*), tanto la pauta de edoxabán en dosis altas (PEDA) como la pauta de edoxabán en dosis bajas (PEDB), que suponen una reducción de la dosis de un 50%, fueron no inferiores al tratamiento con warfarina bien controlado en la prevención del ictus/EES en pacientes con FA (6). Aunque ambas pautas redujeron significativamente el riesgo de hemorragia mayor y de muerte cardiovascular, la PEDB aumentó la incidencia del ictus en un 41% en comparación con lo observado con warfarina. La eficacia se preservó en los pacientes en los que se redujo la dosis según lo establecido en el protocolo en comparación con los pacientes similares del grupo de warfarina, mientras que la reducción de la dosis produjo una reducción relativa aún mayor de las hemorragias mayores (15). Estos datos llevaron a la autorización de la PEDA (pero no de la PEDB) para la prevención del ictus en los pacientes con FA en todo el mundo.

Es importante señalar que se observó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa con la PEDB en comparación con el tratamiento de warfarina, lo cual planteó la posibilidad de que esta pauta posológica pudiera ser beneficiosa para pacientes con determinados perfiles. El presente análisis del ensayo ENGAGE AF-TIMI-48 se llevó a cabo para comparar los resultados obtenidos durante el tratamiento de los pacientes con la PEDB en comparación con la PEDA. En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 se definieron *a priori* 3 resultados clínicos netos (RCN) que combinaban las variables de valoración de la eficacia y la seguridad más pertinentes. Los RCN podrían constituir un mejor parámetro de medición del valor de una nueva estrategia terapéutica ya que adoptan un enfoque más integral y exhaustivo de la evolución global del paciente en vez de centrarse por separado en eventos individuales (por ejemplo, el ictus isquémico o la hemorragia mayor) (16). En consecuencia, en el presente análisis hemos comparado de forma integrada los efectos de la PEDB y la PEDA en los RCN principales, secundarios y terciarios.

^aDepartment of Cardiology, University Heart Center Zurich, Zurich, Suiza; ^bCardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^cDaiichi-Sankyo, Inc., Basking Ridge, New Jersey, Estados Unidos; y el ^dPopulation Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canadá.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 10 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 23 de diciembre de 2020, aceptado el 28 de diciembre de 2020.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN. El diseño y los principales resultados del ensayo de fase III, doble ciego y con doble placebo ENGAGE AF-TIMI 48 se han presentado ya con anterioridad (6,17). De forma resumida, a un total de 21.105 pacientes con FA, que tenían un riesgo de ictus moderado o alto (puntuación CHADS₂ ≥ 2) se les asignó de forma aleatorizada el tratamiento con la PEDA (60 mg una vez al día), la PEDB (30 mg una vez al día) o warfarina. En los pacientes con una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min según la estimación realizada con la fórmula de Cockcroft-Gault), un peso corporal ≤ 60 kg, o en los pacientes que necesitaban un uso concomitante de los inhibidores potentes de la glucoproteína P quinidina, verapamilo, o dronedarona, la dosis de edoxabán se redujo en un 50% (PEDA: paso de 60 a 30 mg; PEDB: paso de 30 mg a 15 mg) (17). La variable principal de valoración de la eficacia del ensayo fue el ictus/EES; otras variables de valoración de la eficacia fueron el ictus isquémico, el ictus hemorrágico, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular (6). La variable principal de valoración de la seguridad fue la hemorragia mayor, definida según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (18); otras variables de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor de trascendencia clínica y la hemorragia intracraneal (17). El protocolo y las enmiendas introducidas en él fueron aprobados por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Los 3 RCN combinados definidos *a priori* del ensayo fueron los siguientes: 1) ictus, EES, hemorragia mayor o mortalidad por cualquier causa; 2) ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa; y 3) ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa (6).

Los ictus isquémicos invalidantes fueron los que los investigadores clasificaron con un grado 3 a 5 en la escala de Rankin (19), mientras que la puntuación de 6 en esa escala indicaba un ictus mortal. La hemorragia con peligro para la vida se definió como una hemorragia intracraneal (incluido el ictus hemorrágico y la hemorragia subdural o epidural) o un evento hemorrágico que causara un compromiso hemodinámico con necesidad de alguna intervención. Los eventos hemorrágicos mortales fueron aquellos en los que la hemorragia condujo directamente a la muerte del paciente (17). Todos los eventos hemorrágicos (incluida su localización y gravedad), los ictus, los eventos cardiovasculares (incluidos los ictus, EES e infartos de miocardio) y las muertes fueron validados (“adjudicados”) por un comité central de variables de

valoración clínicas, que no conocía el tratamiento asignado a cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los análisis estadísticos que se presentan en este artículo se realizaron en la población de análisis por intención de tratar modificada, limitada a los grupos de tratamiento con la PEDB o la PEDA. Se excluyó a los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con warfarina y a 45 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a la administración de edoxabán y no recibieron dosis alguna de este fármaco después de la aleatorización. El análisis de las variables de valoración consistentes en hemorragias para los fines de los análisis de la seguridad se realizó durante el tratamiento (entre la primera dosis y +3 días después de la última dosis o la visita final del estudio, lo que sucediera antes). El análisis de los criterios de valoración de la eficacia y los RCN (incluidos los componentes de hemorragia de los RCN) se realizó durante el seguimiento general del estudio, desde la primera dosis hasta la última visita.

Los parámetros de exposición farmacocinética de cada paciente individual, incluidas las concentraciones mínima (C_{\min}), media (C_{med}) y máxima ($C_{\text{máx}}$) de edoxabán en la fase de equilibrio estable, así como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estable ($AUC_{0-24,\text{eq}}$), se obtuvieron a partir de un modelo de farmacocinética poblacional. Se presentan los valores de mediana y de centil 5 a centil 95 para cada grupo de dosis.

Las características iniciales se presentan en forma de mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas y de frecuencias para las variables cualitativas. Las tasas de eventos se expresan por 100 años-paciente. Los valores de *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para la comparación de la PEDB con la PEDA se calcularon con un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El supuesto de riesgos proporcionales de Cox se puso a prueba y se verificó con la prueba de residuos de Schoenfeld. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$, sin ajustes para comparaciones múltiples. Dado que el ensayo no tenía la potencia estadística suficiente para análisis por subgrupos, los resultados presentados aquí se consideran exploratorios. El *Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group* dispone de una copia independiente de la base de datos del ensayo y llevó a cabo todos los análisis. Los análisis se realizaron con el programa informático SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES. No hubo diferencias significativas en las características iniciales de los pa-

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes tratados con PEDB o con PEDA

| | Global | PEDB (n = 7002) | PEDA (n = 7012) | Valor de p |
|---------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| Edad, años | 72 (64-78) | 72 (64-78) | 72 (64-78) | 0,90 |
| Edad ≥ 75 años | 5627 (40,2) | 2789 (39,8) | 2838 (40,5) | 0,44 |
| Mujeres | 5377 (38,4) | 2718 (38,8) | 2659 (37,9) | 0,28 |
| Raza: Asiáticos | 1931 (13,8) | 975 (13,9) | 956 (13,6) | 0,62 |
| Peso, kg | 82 (70-95) | 81,6 (70-95) | 82 (70-95) | 0,59 |
| Peso < 55 kg | 637 (4,5) | 326 (4,7) | 311 (4,4) | 0,53 |
| Fumador actual | 1011 (7,2) | 514 (7,3) | 497 (7,1) | 0,56 |
| Ictus/AIT | 3967 (28,3) | 1999 (28,5) | 1968 (28,1) | 0,53 |
| Diabetes | 5083 (36,3) | 2533 (36,2) | 2550 (36,4) | 0,81 |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | 8048 (57,4) | 3962 (56,6) | 4086 (58,3) | 0,043 |
| Hipertensión | 13113 (93,6) | 6545 (93,5) | 6568 (93,7) | 0,64 |
| Enfermedad arterial coronaria | 4685 (33,4) | 2358 (33,7) | 2327 (33,2) | 0,54 |
| FA permanente | 7213 (51,5) | 3593 (51,3) | 3620 (51,6) | 0,72 |
| FA paroxística | 3574 (25,5) | 1827 (26,1) | 1747 (24,9) | 0,11 |
| Valvulopatía | 2931 (20,9) | 1516 (21,7) | 1415 (20,2) | 0,032 |
| Enfermedad carotídea | 863 (6,2) | 440 (6,3) | 423 (6,0) | 0,54 |
| Hepatopatía | 581 (4,1) | 292 (4,2) | 289 (4,1) | 0,89 |
| Antecedentes de cáncer | 914 (6,5) | 456 (6,5) | 458 (6,5) | 0,96 |
| Enfermedad ulcerosa péptica | 876 (6,3) | 459 (6,6) | 417 (5,9) | 0,14 |
| Enfermedad vascular | 5248 (37,4) | 2638 (37,7) | 2610 (37,2) | 0,58 |
| Aumento del riesgo de caídas | 592 (4,2) | 283 (4,0) | 309 (4,4) | 0,28 |
| Sin tratamiento previo con AVK | 5736 (40,9) | 2857 (40,8) | 2879 (41,1) | 0,76 |
| Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc | 4 (3,0-5,0) | 4 (3,0-5,0) | 4 (3,0-5,0) | 0,94 |
| Puntuación > 3 | 9976 (71,2) | 4987 (71,2) | 4989 (71,1) | 0,92 |
| AclCr (ml/min) | 70,3 (53,8-92,2) | 70,3 (53,8-92,2) | 70,4 (53,8-92,4) | 0,94 |
| AclCr ≤ 50 ml/min | 2697 (19,2) | 1325 (18,9) | 1372 (19,6) | 0,33 |
| Cualquier fármaco antiagregante plaquetario | 4403 (31,4) | 2168 (31,0) | 2235 (31,9) | 0,25 |
| Ácido acetilsalicílico | 4069 (29,0) | 2009 (28,7) | 2060 (29,4) | 0,37 |
| PAS > 150 mm Hg | 1073 (7,7) | 565 (8,1) | 508 (7,3) | 0,067 |
| FEVI < 30% | 495 (4,8) | 243 (4,7) | 252 (4,9) | 0,65 |

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%).

FA = fibrilación auricular; AclCr = aclaramiento de creatinina; PEDA = pauta de edoxabán en dosis altas; PEDB = pauta de edoxabán en dosis bajas; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; PAS = presión arterial sistólica; AIT = accidente isquémico transitorio; AVK = antagonista de vitamina K.

cientes asignados aleatoriamente al grupo de PEDB (n = 7002) o al grupo de PEDA (n = 7012), excepto por una prevalencia ligeramente inferior de la insuficiencia cardiaca crónica en los pacientes asignados a la PEDB (56,6% frente a 58,3%; p = 0,043) y de las valvulopatías en los pacientes asignados a la PEDA (20,2% frente a 21,7%; p = 0,032) (tabla 1).

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE EDOXABÁN EN LOS PACIENTES TRATADOS CON LAS PAUTAS PEDB Y PEDA.

Se muestran los valores de C_{\min} , C_{med} y $C_{\text{máx}}$ de edoxabán, así como los de $AUC_{0-24, \text{eq}}$ correspondientes a los pacientes tratados con la dosis estándar de la PEDA (60 mg) y la PEDB (30 mg), así como a los pacientes tratados con la dosis reducida de PEDA (30 mg) y la dosis reducida de PEDB (15 mg) (figura 1, Suplemento tabla 1). Se observó una diferencia de aproximadamente 3 veces en las concentraciones plasmáticas de edoxabán para una diferencia de 4 veces en las dosis de exposición al edoxabán. Estos resultados fueron coherentes con los efectos farmacodinámicos observados anteriormente en

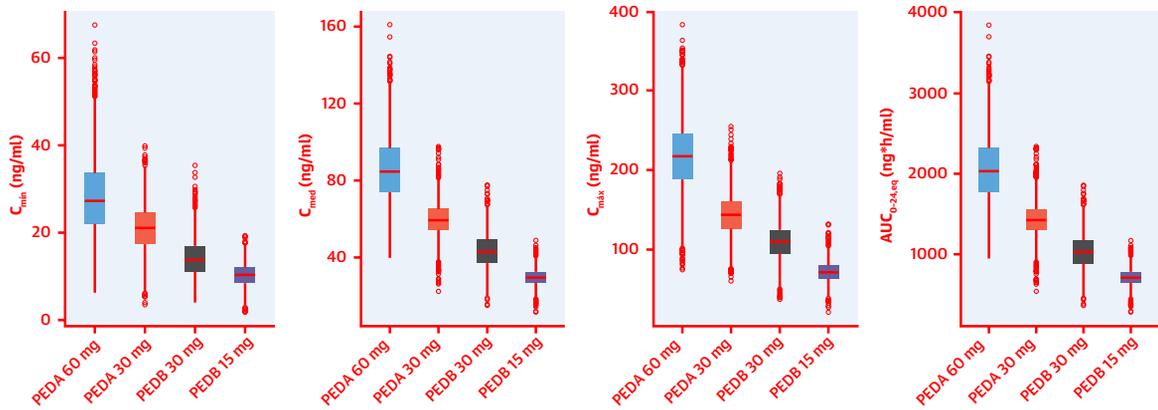
los pacientes tratados con las pautas de PEDB y PEDA, que produjeron los aumentos correspondientes en la actividad anti F-Xa (15,20).

RESULTADOS CON LA PEDB EN COMPARACIÓN CON LA PEDA.

El riesgo de que se produjera un evento del RCN principal (ictus o EES, hemorragia mayor o muerte) a lo largo de una mediana de seguimiento de 2,8 años se redujo significativamente con la PEDB en comparación con la PEDA (7,26% frente a 8,01%; HR: 0,90; IC del 95%: 0,84 a 0,98; p = 0,014) (ilustración central, figura 2). No se observó ninguna diferencia entre los 2 grupos de tratamiento por lo que respecta a la incidencia de los RCN secundarios (combinación de ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) o de los RCN terciarios (combinación de ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa).

De manera coherente con lo observado en el criterio de valoración principal de la comparación de edoxabán con warfarina en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (6), los

FIGURA 1. Parámetros de medición de la exposición al edoxabán en pacientes que han recibido las pautas PEDB y PEDA



Se muestran las concentraciones mínimas (C_{min}), medias (C_{med}) y máximas (C_{max}) de edoxabán, así como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta las 24 h en equilibrio estable ($AUC_{0-24,eq}$), para los pacientes tratados con la pauta de dosis altas estándar (PEDA) (60 mg), la PEDA con reducción de dosis (30 mg), la pauta de dosis bajas estándar (PEDB) (30 mg) y la PEDB con reducción de dosis (15 mg). Las **cajas** indican la mediana y el rango intercuartílico de los datos. Los **bigotes** indican la extensión de los datos dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico. Los **puntos** indican los datos situados por fuera de los **bigotes**.

pacientes asignados aleatoriamente a la PEDB, en comparación con los asignados a la PEDA, presentaron un riesgo significativamente superior de sufrir un evento de la variable de valoración principal del estudio formada por los ictus o los EES (2,04% frente a 1,56%; HR: 1,31; IC del 95%: 1,12 a 1,52; $p < 0,001$) (ilustración central, figura 2). Esta diferencia se debía principalmente a un aumento del 43% en los ictus isquémicos (1,77% frente a 1,24%; HR: 1,43; IC del 95%: 1,21 a 1,69; $p < 0,001$) con la PEDB. De igual modo, el total de ictus (1,92% frente a 1,48%; HR: 1,3; IC del 95%: 1,11 a 1,52; $p = 0,001$) así como los eventos embólicos sistémicos (0,15% frente a 0,08%; HR: 1,92; IC del 95%: 1,03 a 3,59; $p = 0,040$), fueron significativamente más frecuentes con la PEDB que con la PEDA.

En cambio, los ictus invalidantes y mortales mostraron una frecuencia similar en los 2 grupos de tratamiento (0,81% frente a 0,69%; HR: 1,18; IC del 95%: 0,94 a 1,49, $p = 0,16$). La hemorragia mayor (1,82% frente a 2,87%; HR: 0,64; IC del 95%: 0,55 a 0,74; $p < 0,001$), así como la hemorragia intracranial (0,25% frente a 0,38%; HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,97; $p = 0,035$), la hemorragia gastrointestinal mayor (0,87% frente a 1,53%; HR: 0,57; IC del 95%: 0,46 a 0,70; $p < 0,0001$) y la hemorragia mortal y/o con peligro para la vida (0,38% frente a 0,62%; HR: 0,61; IC del 95%: 0,44 a 0,84; $p = 0,002$) se dieron todas ellas con menor frecuencia con la PEDB que con la PEDA (figura 2).

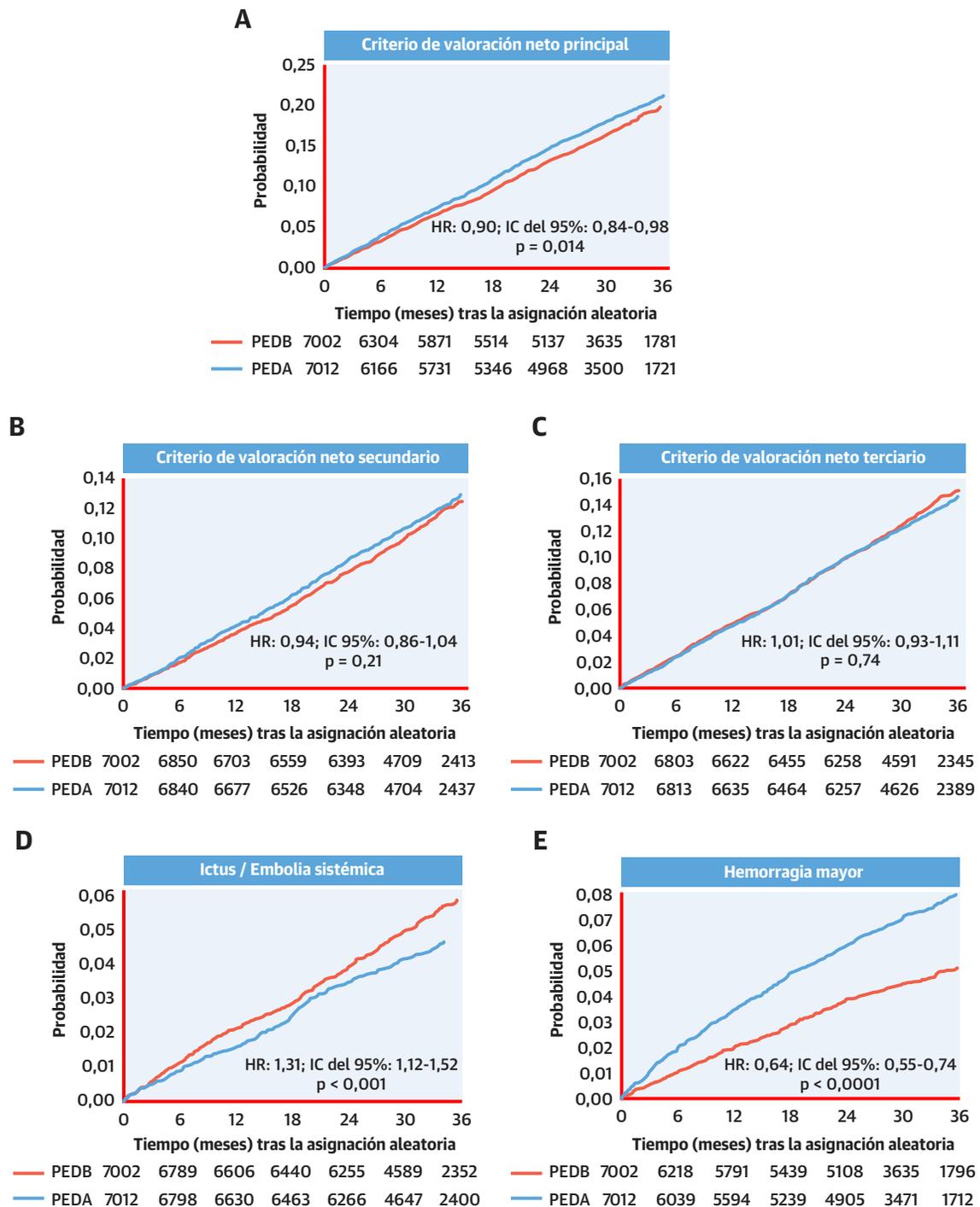
ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON LA PEDB EN COMPARACIÓN CON LA PEDA. No se observaron interacciones

significativas en cuanto al RCN principal en los 16 subgrupos especificados *a priori* (Suplemento figura 1A). En pacientes con antecedentes de cáncer ($n = 914$; 6,5%), la frecuencia de los RCN secundarios (Suplemento figura 1B) o los RCN terciarios (Suplemento figura 1C) fue significativamente inferior con la pauta PEDB en comparación la pauta PEDA, mientras que no hubo ninguna diferencia entre las 2 pautas de tratamiento en los pacientes sin antecedentes de cáncer. La reducción de los ictus y los EES con la PEDA en comparación con la PEDB fue uniforme en todos los subgrupos investigados (Suplemento figura 2). En cambio, no se observaron interacciones de interés en ninguno de los subgrupos de pacientes por lo que respecta a la reducción significativa de las hemorragias mayores con la PEDB en comparación con la PEDA (Suplemento figura 3).

EFECTO DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS EN LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES.

El 25% de los pacientes cumplieron los criterios para la reducción de la dosis en la aleatorización, según lo especificado en el protocolo. Los pacientes que fueron tratados con las dosis reducidas de la PEDB (es decir, 15 mg) en comparación con las de la PEDA (es decir, 30 mg) presentaron un riesgo aún más bajo de ictus hemorrágico y de hemorragia intracranial, en comparación con las reducciones del riesgo observadas en los pacientes en los que no se aplicó una reducción de la dosis (es decir, edoxabán 30 mg frente a 60 mg) (figura 3). No hubo interacciones significativas en función de que se hubiera reducido o no la dosis en el resto de las variables de valoración (figura 2), incluidos los ictus, otros eventos hemorrágicos y los RCN.

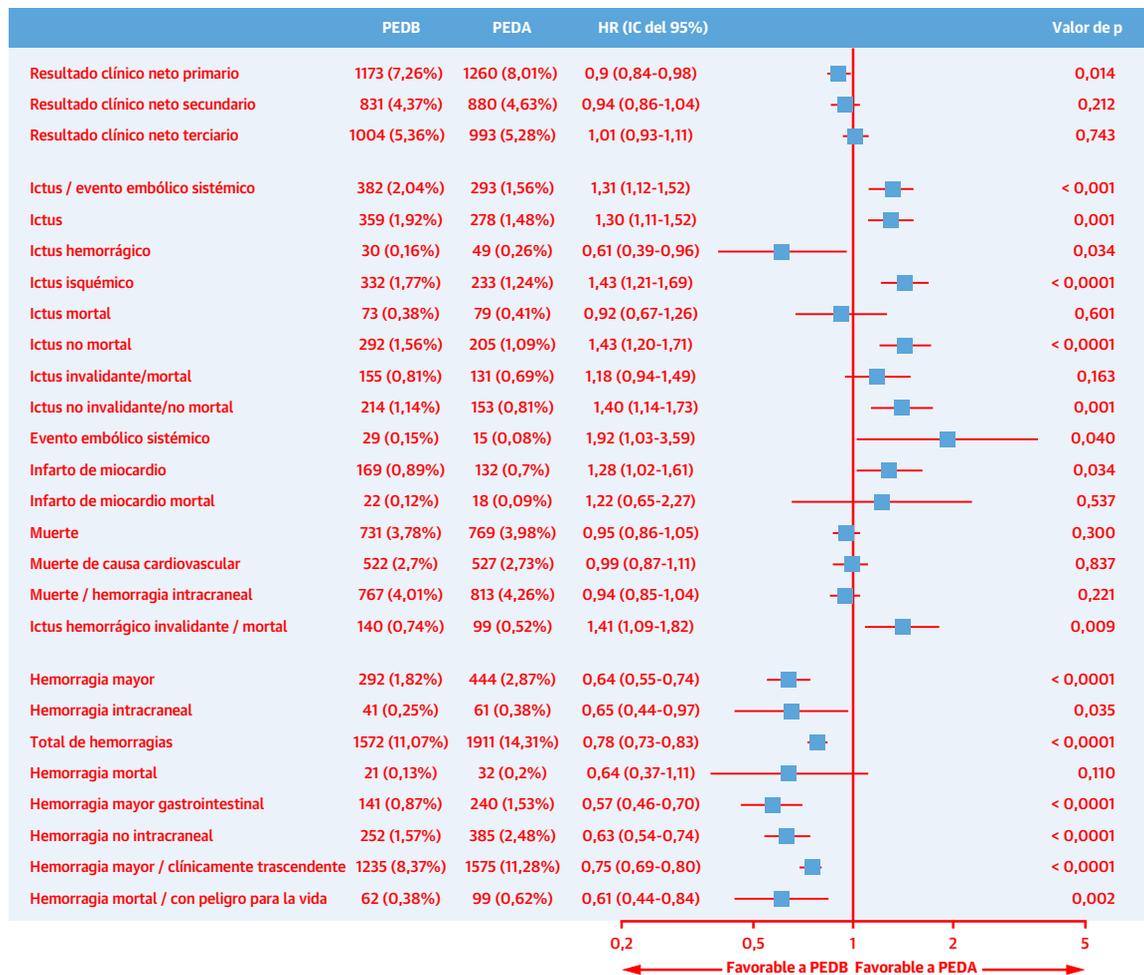
ILUSTRACIÓN CENTRAL Resultados relativos a la pauta de edoxabán de dosis bajas (PEDB; en rojo) frente a los de la pauta de edoxabán de dosis altas (PEDA; en azul) en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48



Steffel, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1197-207.

Se indican las tasas de eventos para los resultados clínicos netos (A) principal (ictus, ictus/embolia sistémica [EES], hemorragia mayor o mortalidad por cualquier causa), (B) secundarios (ictus invalidante, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa) y (C) terciarios (ictus, EES, hemorragia con peligro para la vida o mortalidad por cualquier causa), así como los del (D) ictus y la embolia sistémica y los de la (E) hemorragia mayor. IC = intervalo de confianza; PEDA = pauta de edoxabán en dosis altas; HR = hazard ratio; PEDB = pauta de edoxabán en dosis bajas.

FIGURA 2. Resultados obtenidos con la pauta PEDB en comparación con la pauta PEDA



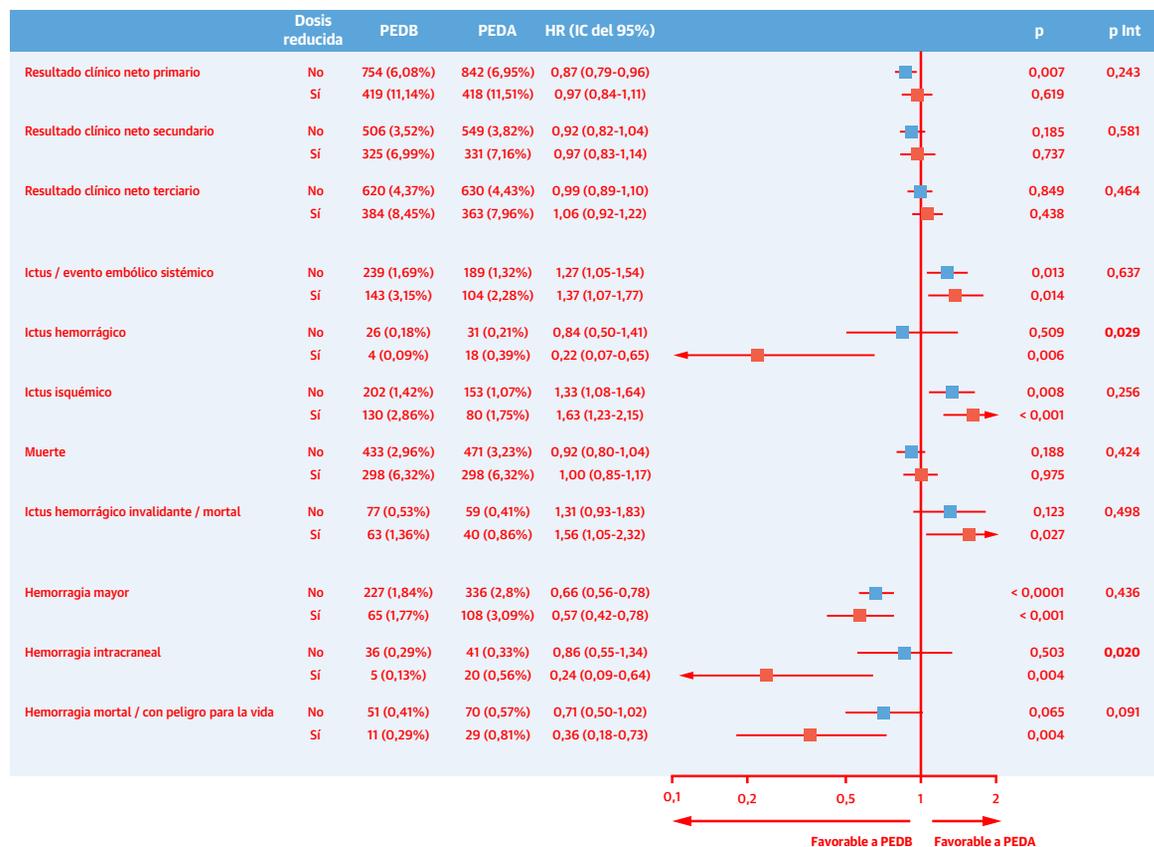
Análisis del resultado clínico neto y de las variables de valoración de la eficacia en el seguimiento total del estudio en una población de análisis por intención de tratar modificada (mITT) de la que se excluyó a los pacientes que no llegaron a tomar ninguna medicación del estudio. Análisis de las variables de valoración de la seguridad en el periodo de tratamiento en la población mITT de la que se excluyó a los pacientes que no llegaron a tomar ninguna medicación del estudio. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

DISCUSIÓN

En el presente análisis, comparamos de forma exhaustiva a los pacientes asignados aleatoriamente a la pauta PEDB con los asignados a la pauta PEDA en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48. En la población de análisis según el tratamiento, la aparición de eventos del RCN principal fue significativamente menos probable con la pauta PEDB que con la PEDA, mientras que los RCN secundarios y terciarios definidos *a priori* fueron similares en los dos grupos (Suplemento figura 4). Así pues, desde una perspectiva de RCN, ambas pautas posológicas fueron opciones de anticoagulación razonables. Los eventos isquémicos (incluida la variable principal de valoración de la eficacia de ictus/EES) se dieron con una frecuencia sig-

nificativamente superior con la PEDB en comparación con la PEDA, y ello fue contrarrestado por una frecuencia significativamente menor de hemorragias mayores (incluidas las hemorragias mortales y las hemorragias que ponían en peligro la vida, así como las hemorragias gastrointestinales mayores) con la pauta PEDB.

Nuestros datos son coherentes con los resultados del ensayo ELDERCARE-AF (*Edoxaban low-dose for elder care AF patients*), en el que se comparó el uso de 15 mg de edoxabán una vez al día con un placebo en pacientes japoneses octogenarios que no fueron considerados aptos para el empleo de una anticoagulación oral (21). En esos pacientes, edoxabán en dosis de 15 mg produjo una reducción absoluta del ictus del 4,4%/año (2,3%/año frente a 6,7%/año, HR: 0,34; IC del 95%: 0,19 a 0,61;

FIGURA 3. Resultado clínico neto, eventos de eficacia y eventos de seguridad según el empleo o no de una reducción de la dosis con la pauta PEDB en comparación con la pauta PEDA

Cuadros rojos = dosis reducida; cuadros azules = sin reducción de la dosis. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

$p < 0,001$) a costa de un aumento absoluto no significativo de un 1,5%/año de las hemorragias mayores (3,3%/año frente a 1,8%/año; HR: 1,87; IC del 95%: 0,90 a 3,89, $p = 0,09$). Queda por determinar de qué forma pueden trasladarse estos resultados obtenidos en pacientes considerados no aptos para una anticoagulación con dosis estándares a poblaciones no japonesas y a otras situaciones clínicas. No obstante, los resultados tienen un gran valor, ya que corresponden a los datos del único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo grande realizado en esta población de pacientes de difícil tratamiento e indican que una dosis baja de edoxabán muestra realmente unos efectos anticoagulantes potentes y de interés y confiere un cierto grado de protección frente al ictus en la FA.

La obtención de un beneficio superior con una dosis más baja (en comparación con una dosis más alta) de un ACOD concuerda con los resultados obtenidos en otras poblaciones de pacientes (por ejemplo, después de un síndrome coronario agudo). En el ensayo ATLAS-ACS (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition*

to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction) 2, el empleo de rivaroxabán en dosis ultrabajas (2,5 mg dos veces al día), pero no así el de rivaroxabán en dosis bajas (5 mg dos veces al día), produjo una reducción de la mortalidad por cualquier causa al agregarlo a un tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo sin FA (22). De igual modo, en los pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad coronaria crónica incluidos en el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) se obtuvo un beneficio clínico neto significativo con el empleo de rivaroxabán en dosis ultrabajas (2,5 mg dos veces al día) más ácido acetilsalicílico, pero no así con el uso de rivaroxabán en dosis bajas (5 mg dos veces al día), en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico en monoterapia (23,24).

Se ha propuesto utilizar la evaluación de los resultados netos para abordar el estudio del beneficio global aportado por los ACOD con objeto de permitir una evaluación más integrada de la relación riesgo-beneficio, en

vez de analizar por separado eventos individuales como los de ictus isquémico o hemorragia mayor (16). Los pacientes con FA tratados con anticoagulación tienen con frecuencia un riesgo de sufrir tanto eventos isquémicos como eventos hemorrágicos graves, y al evaluar la utilidad de cualquier tratamiento anticoagulante es preciso tener en cuenta ambas cosas. Una de las críticas que se han hecho a los RCN previos ha sido la relativa a la diferencia de gravedad clínica y grado de comorbilidad que puede haber entre sus distintos componentes (25). Por consiguiente, para el presente análisis, se definieron *a priori* 3 resultados netos, de tal manera que los resultados netos secundarios y terciarios combinan los eventos isquémicos y hemorrágicos más graves que podían producirse en pacientes con FA tratados con anticoagulación oral. La integración de estos resultados más graves asociados a la enfermedad y asociados al tratamiento anticoagulante reconocía el hecho de que no todos los ictus isquémicos tienen las mismas consecuencias clínicas; y a la inversa, la variedad de complicaciones de las hemorragias mayores es aún más amplia, y sus consecuencias clínicas muestran diferencias sustanciales. Así pues, el presente análisis podría reflejar de manera más adecuada el valor de las pautas de tratamiento de edoxabán en comparación con lo que se obtiene ponderando al máximo la reducción de la eficacia primaria frente al aumento de las variables de valoración principales de la seguridad, que tiene muchos inconvenientes importantes debidos en gran parte a la diferencia de trascendencia clínica que hay entre esos eventos.

Esto podría ser importante también desde la perspectiva del paciente, ya que los datos observacionales y de encuestas han indicado que los pacientes muestran una intensa aversión a los ictus graves; eso puede diferir de la perspectiva que tienen los médicos (26,27). En nuestro análisis, los ictus invalidantes y mortales (es decir, las consecuencias más graves de la FA) fueron similares con las dos pautas posológicas, lo cual indicaba que, desde la perspectiva del paciente, ambas pautas de administración podrían constituir una opción de tratamiento válida. En cambio, las hemorragias mortales o con peligro para la vida (es decir, las complicaciones más graves del tratamiento de anticoagulación) fueron menos frecuentes con la PEDB que con la PEDA.

Las diferencias existentes entre las pautas posológicas de edoxabán, que correspondían a una diferencia de 4 veces en la dosis diaria total, se tradujeron en una diferencia de entre 2 y 3 veces en las concentraciones del fármaco alcanzadas (15). Los niveles alcanzados en los pacientes en los que se aplicaron reducciones de la dosis fueron uniformemente inferiores a los de los pacientes en los que no se usó una reducción de la dosis, a pesar de la presencia de como mínimo 1 criterio de reducción de dosis, en los que se demostró anteriormente un aumento

de los niveles de edoxabán. Se utilizó una reducción de la dosis del 50% en los pacientes con un deterioro moderado de la función renal con objeto de evitar una exposición excesiva al edoxabán (que se elimina en un 50% por vía renal) en comparación con la de los pacientes que no presentaban disfunción renal. Dado que los pacientes con un deterioro de la función renal tienen un aumento del riesgo de hemorragia por diversas razones (por ejemplo, mayor carga de comorbilidades, aumento de la fragilidad vascular, disfunción plaquetaria), no se pretendió equiparar exactamente la exposición en las dos poblaciones de pacientes, sino conseguir que los niveles fueran, en promedio, moderadamente inferiores, con objeto de evitar un exceso de exposición en esos pacientes vulnerables. Esto incluía la concentración plasmática mínima ($C_{\text{mín}}$) de edoxabán, que se observó que era la que tenía una mejor correlación con los eventos hemorrágicos (28). Estos resultados podrían explicar, al menos en parte, la reducción aún mayor de los ictus hemorrágicos y las hemorragias intracraneales que se observó en los pacientes a los que se administró la pauta PEDB con reducción de la dosis, en comparación con la pauta PEDA, respecto a lo observado en los pacientes que recibieron la pauta PEDB de dosis estándares en comparación con la pauta PEDA. En el presente estudio hemos demostrado que la farmacocinética descrita se extendía también a lo indicado por el modelo de área bajo la curva de la exposición al fármaco, que mostraba la mejor correlación con la eficacia del edoxabán (20).

Los pacientes con FA y cáncer están siendo anticoagulados de manera creciente con el empleo de ACOD, debido principalmente a los indicios positivos observados en estudios específicos que han indicado un mejor resultado con los ACOD que con la heparina de bajo peso molecular en esta población, para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso (29-31). En los análisis exploratorios por subgrupos, se observó que los pacientes con antecedentes de cáncer presentaban una probabilidad de alcanzar un RCN secundario o terciario inferior con el empleo de la pauta PEDB que con la pauta PEDA. Aunque la presencia de un cáncer activo fue un criterio de exclusión para los pacientes incluidos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, en un total de 914 (6,5%) pacientes había algún antecedente remoto de cáncer. Estos pacientes presentaron unas tasas significativamente mayores de hemorragia mayor, mientras que los casos de ictus o evento embólico sistémico fueron similares a los observados en los pacientes sin antecedente previo de cáncer. Se observó un patrón similar en los pacientes con antecedentes de cáncer incluidos en el ensayo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (32). En esta población de pacientes, el riesgo de hemorragia podría ser un factor especialmente importante en el resultado más favorable obtenido

con la PEDB en lo relativo al RCN principal. Parece concebible que, además del tumor en sí, diversas características coexistentes asociadas a un aumento del riesgo de hemorragia contribuyeran a producir este resultado, entre ellas una mayor incidencia de fragilidad y/o un aumento del riesgo de caídas (6,7% frente a 4,2%) (**tabla 1**) (33), un hematocrito y/o un recuento de plaquetas inferiores (34) y un uso más frecuente de medicaciones con interacción con los ACOD o causantes de una predisposición al sangrado (35-37). Sin embargo, teniendo en cuenta el carácter *post hoc* de este análisis concreto y el bajo número de eventos observado, estos resultados tienen que interpretarse con mucha precaución y deben considerarse generadores de hipótesis.

Nuestros resultados tienen importantes consecuencias prácticas, en especial teniendo en cuenta la práctica clínica actual de patrones de prescripción de ACOD, que muestra una sobreutilización sustancial de dosis bajas que no se corresponden con la indicación aprobada y no han sido evaluadas prospectivamente en ensayos aleatorizados (11,12,14). En un análisis reciente del registro GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD*), en el que se incluyó a 10.426 pacientes tratados con ACOD, se observó el empleo de dosis insuficientes en un 23,2% de los casos, y ello se asoció a un aumento de la incidencia de mortalidad cardiovascular (13). Un registro nacional de pacientes con FA de Estados Unidos puso de relieve que, en los pacientes tratados con una dosis reducida de ACOD, en el 57% de las ocasiones la posología no se correspondía con lo aceptado para la información del producto por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (38). Se describieron unos porcentajes igualmente altos de uso de ACOD en dosis bajas fuera de las indicaciones aprobadas en una revisión sistemática de 75 estudios de observación de diversas partes del mundo, y ello se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad (39). Las razones del uso fuera de las indicaciones aprobadas son múltiples, pero casi invariablemente están ligadas a ponderar más el riesgo inherente de hemorragia (que con frecuencia se percibe como un evento yatrogénico) que el isquémico (40,41). Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados que permitan realizar evaluación alguna de la eficacia o la seguridad de las dosis reducidas de apixabán, dabigatrán (75 mg dos veces al día) o rivaroxabán en pacientes que no cumplen los respectivos criterios predefinidos de reducción de la dosis. Los datos observacionales han indicado una incidencia hasta 4,8 veces mayor de eventos isquémicos, sin que hubiera beneficio alguno por lo que respecta a las hemorragias, en los pacientes tratados con dosis reducidas de ACOD fuera de las indicaciones aprobadas (12,38,42). Es probable que en estos análisis hubiera factores de confusión residuales, y la disponibilidad limitada de datos tan solo no aleatorizados hace que la obtención de un consen-

timiento informado adecuado del paciente y la toma de decisiones compartidas resulten difíciles al proponer una dosis reducida de un ACOD.

En cambio, aunque no ha sido autorizada, la pauta PEDB se estudió en > 7000 pacientes con FA como parte del ensayo aleatorizado y doble ciego ENGAGE AF-TIMI 48. En consecuencia, el uso de la PEDB podría permitir una toma de decisiones basada en la evidencia, de manera compartida entre los profesionales de la salud y los pacientes, partiendo de datos de un ensayo clínico aleatorizado. Juntamente con los resultados del ensayo ELDERCARE-AF (21), el uso de la pauta PEDB podría ser un enfoque razonable para la prevención del ictus en la FA cuando hay una preocupación fundamentada respecto a un mayor riesgo de hemorragia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El análisis principal especificado *a priori* del ensayo doble ciego y aleatorizado ENGAGE AF-TIMI 48 incluyó comparaciones de cada una de las pautas de tratamiento con edoxabán frente a la warfarina. Por consiguiente, el presente análisis debe interpretarse como generador de hipótesis. Estos datos se obtuvieron en pacientes incluidos en un ensayo clínico con unos criterios de inclusión estrictos, y nuestros resultados podrían no ser aplicables a todos los pacientes atendidos en la práctica clínica. No aplicamos un ajuste para comparaciones múltiples y reconocemos que el ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente para la realización de análisis de subgrupos. No obstante, nuestros resultados se obtuvieron en un total de 14.014 pacientes asignados aleatoriamente a 1 de 2 pautas diferentes de edoxabán. Los resultados fueron coherentes con los de otros subanálisis (definidos *a priori*) del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, así como de otros ensayos clínicos de ACOD, lo cual les da mayor validez. El empleo de edoxabán en dosis bajas (es decir, 30 mg una vez al día en los pacientes sin reducción de la dosis y 15 mg una vez al día en los pacientes con al menos 1 criterio para la reducción de la dosis) no ha sido aprobado para el uso en los pacientes con FA. En consecuencia, es preciso informar de ello a los pacientes y a los pagadores del tratamiento antes de iniciarlo, y esa información debe incluir los efectos previstos basados en los resultados del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48.

CONCLUSIONES

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, los pacientes asignados aleatoriamente a la pauta PEDB tuvieron un menor riesgo de presentar un evento del RCN principal en comparación con los pacientes asignados a la pauta PEDA, mientras que los eventos de los RCN secundarios y terciarios se dieron en un grado similar en los dos grupos de tratamiento. Estos datos, juntamente con los resultados

en un sentido similar del ensayo ELDERCARE-AF, podrían ser útiles a los médicos para ajustar de manera individualizada y basada en la evidencia la posología del edoxabán. Serían de utilidad estudios similares con otros ACOD, en especial a la vista del uso frecuente fuera de las indicaciones aprobadas de ACOD en dosis bajas no evaluadas y no aprobadas en la práctica clínica. Sin embargo, las pautas posológicas aprobadas de los ACOD continúan siendo el patrón de referencia del tratamiento de prevención del ictus en la FA.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 contó con el apoyo de Daiichi-Sankyo Pharma Development. El Dr. Steffel ha recibido pagos por consultoría y/o por conferencias de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche Diagnostics, Pfizer, Portola, Saja, Servier, y WebMD; participa en la propiedad de CorXL; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Abbott, Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo y Medtronic. El Dr. Ruff ha recibido pagos por consultoría de Bayer, Daiichi-Sankyo, Portola y Boehringer Ingelheim; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo, Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Eisai e Intarcia. El Dr. Braunwald ha recibido pagos por consultoría de Amgen, Boehringer Ingelheim/Lilly, Cardurion, MyoKardia, NovoNordisk y Verve; y ha recibido subvenciones a través de su centro de AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Merck & Co. y Novartis. El Dr. Park ha recibido subvenciones a través de su centro de Abbott, Amgen, Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Intarcia, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Roche, The Medicines Company y Zora Biosciences. La Sra. Murphy ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo. El Dr. Connolly ha recibido subvenciones de investigación y pagos por consultoría de Bayer, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Portola, Daiichi-Sankyo y Boehringer Ingelheim. El Dr. Antman ha recibido subvenciones a través de su centro de Daiichi-Sankyo. El Dr. Giugliano ha recibido pagos por consultoría de Bristol Myers Squibb, Janssen, Daiichi-Sankyo, Merck, Pfizer, Portola, SAJA Pharmaceuticals y

Servier; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Merck, Johnson & Johnson, Pfizer y Sanofi. La Dra. Yin fue anteriormente empleada de Daiichi-Sankyo y ha declarado que no tiene otras relaciones que declarar de interés para el contenido de este artículo

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, Hale Building, Suite 7022, 60 Fenwood Road, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. Correo electrónico: rgiugliano@bwh.harvard.edu. Twitter: @SteffelJ, @rgiugliano, @TIMIStudyGroup.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS

PACIENTES: Las pautas posológicas aprobadas para los ACOD con una indicación específica han pasado a ser el tratamiento estándar para la prevención del ictus en los pacientes con FA, pero el empleo de dosis más bajas es frecuente en la práctica clínica. En un ensayo aleatorizado, la pauta de edoxabán en dosis bajas se asoció a un mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, en comparación con lo observado con la pauta de edoxabán de dosis altas, pero mostró unas tasas inferiores de hemorragia y de la variable de valoración combinada de hemorragia mayor, ictus y embolia sistémica y mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para determinar si estos resultados se extienden también a otros ACOD y para ayudar a orientar la individualización de la posología de los ACOD.

BIBLIOGRAFÍA

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 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;383:955-62.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;386:2093-104.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
- 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am J Med* 2016;129: 850-7e2.
- 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;39:1330-93.
- Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J* 2019; 27:371-7.
- 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: 2597-604.
- Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving non-rec-

- ommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425-36.
14. Naccarelli GV. Direct oral anticoagulant dosing: truth or Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1437-9.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385: 2288-95.
16. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
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. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
19. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scot Med J* 1957;2:200-15.
20. Yin OQP, Antman EM, Braunwald E, et al. Linking endogenous factor Xa activity, a biologically relevant pharmacodynamic marker, to edoxaban plasma concentrations and clinical outcomes in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2018; 138:1963-73.
21. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-30.
24. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS trial: net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. *Circulation* 2020;142: 40-8.
25. Steg PG, Bhatt DL. Is there really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation* 2018;137:1429-31.
26. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;41:855-61.
27. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient preferences for oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation: a systematic literature review. *Patient* 2017;10:17-37.
28. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-36.
29. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-24.
30. Mai V, Tanguay VF, Guay CA, et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:661-7.
31. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
32. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2017;130:1440-8.
33. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1169-78.
34. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19: 1519-38.
35. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018;7:265-73.
36. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res* 2014;133 Suppl 2:S49-55.
37. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2020;141: 10-20.
38. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7: e007633.
39. Santos J, Antonio N, Rocha M, Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86: 533-47.
40. Sanghai S, Wong C, Wang Z, et al. Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: the SAGE-AF study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014108.
41. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options-why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364:1788-90.
42. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, ACOD, edoxabán

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y la tabla complementarias en la versión de este artículo online.