

## COMENTARIO EDITORIAL

## Edoxaban en baja y alta dosis: la difícil búsqueda del equilibrio justo



Alberto Alfie

Alberto Alfie<sup>1</sup>, Aldo Carrizo<sup>2</sup>

Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC), inhibidores directos de la trombina y del Factor Xa han revolucionado el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV), lo cual es respaldado por numerosos estudios clínicos (1). Estos resultados son plasmados en las Guías Conjuntas de ACC/AHA/HRS de 2019 y Guías de Manejo de Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2020, donde se recomienda ofrecer a los pacientes los NOAC en forma prioritaria a los viejos agentes antagonistas de la vitamina K, debido a su igual o mayor eficacia para prevenir eventos tromboembólicos con un riesgo menor de padecer hemorragias vitales (2,3). Los NOAC tienen una dosis estándar establecida y una reducción de dosis en situaciones clínicas preestablecidas. Sin embargo, solo 2 drogas fueron estudiadas en dosis alta y baja en forma aleatorizada: el dabigatran en el Estudio RE-LY, y el edoxaban en el Estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (4,5).

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48, publicado en el año 2013, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, realizado en 21000 pacientes con FANV con moderado a alto riesgo de tromboembolismo (5). Éste comparó la eficacia y seguridad de la warfarina contra 2 regímenes de una sola toma diaria del inhibidor directo del Factor Xa, edoxaban alta dosis (EAD) 60 mg y edoxaban baja dosis (EBD) 30 mg. Estas dosis fueron reducidas a 30 mg y 15 mg diarios, respectivamente, si se cumplía al menos alguno de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, peso menor a 60 kg o el uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona. El análisis estadístico de los grupos se realizó en los pacientes aleatorizados a una droga y que al menos hubieran recibido una dosis según se especifica en el protocolo (análisis de intención a tratar modificada) (6). El riesgo anual del punto primario, accidente cerebrovascular (ACV) o embolia sistémica, fue no inferior a la warfarina en ambas dosificaciones. En comparación con warfarina, ambas ramas de edoxaban presentaron una reducción significativa en la tasa de sangrado mayor. A

pesar de la eficacia demostrada por ambos regímenes de edoxaban, con EBD se observó un incremento del 41% en la tasa de ACV isquémico comparado con warfarina (5). En consecuencia, solo el EAD obtuvo la aprobación regulatoria. Interesantemente el EBD, comparado con warfarina, redujo la mortalidad por todas las causas y se asoció con un más favorable resultado clínico neto (RCN), medido por una combinación de eventos de eficacia y seguridad: ACV, embolia sistémica, sangrado mayor y muerte. Este hallazgo, con EBD, es lo que motiva la realización del presente estudio publicado en JACC por Steffel y cols (7).

El objetivo del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 fue comparar exhaustivamente, en 14000 pacientes, EBD con EAD (dosis reducidas a 15 mg o 30 mg respectivamente en pacientes selectos) (7). Los autores evaluaron EAD versus EBD en base a 3 RCN. Según el punto de vista de los autores, el uso de RCN representa una mejor estrategia para cuantificar el beneficio de este tipo de terapéutica, ya que utiliza un abordaje más global, teniendo en cuenta eventos de eficacia y de seguridad en forma integral (7). El uso de EBD redujo de manera significativa (10% de reducción de riesgo relativo) el RCN primario compuesto por ACV, embolia sistémica, sangrado mayor y muerte (7.26% vs. 8.01%; HR: 0.90; IC 95%: 0.84- 0.98; p=0.014). Tenemos 2 puntos a destacar. A pesar de un mejor rendimiento de EBD en el RCN primario, los pacientes aleatorizados a EBD presentaron un riesgo significativamente mayor de ACV y embolia sistémica (2.04% vs. 1.56%; HR: 1.31; IC 95%: 1.12-1.52; p<0.001). Contrariamente, el sangrado mayor ocurrió más frecuentemente con EAD que con EBD (2.87% vs. 1.82%; HR: 0.64 IC 95%: 0.55-0.74; p< 0.0001).

El EAD tuvo un 31% más de eficacia en prevenir ACV y embolia sistémica que EBD. La seguridad del edoxaban fue mayor con EBD con un 36% menos de sangrado mayor (7). Si nos centramos en homogenizar la eficacia y seguridad del edoxaban utilizando el RCN, su perfil terapéutico se ve favorecido en los datos estadísticos del RCN primario con resultados a favor de la utilización de EBD.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Clínica El Castaño, San Juan, Argentina.

El uso de RCN como punto final primario para valorar los beneficios clínicos de una droga es muy discutido (8). Las variables de la seguridad y eficacia no se comportan linealmente en todo el espectro de la población de un estudio. Para ello hay que analizar qué poblaciones del estudio tuvieron un RCN más favorable. También hay que analizar la gravedad de las variables de eficacia y seguridad de cada RCN que se utilizan para tomar conclusiones a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Esto se puede ver reflejado en que no todos los ACV son graves e incapacitantes, ni todos los sangrados mayores conllevan a la muerte. De hecho, esto se ve objetivado en el sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 en donde los RCN secundario (ACV incapacitante, sangrado con riesgo de vida, muerte) y terciario (ACV, embolia sistémica, sangrado con riesgo de vida y muerte) no mostraron diferencias en ambos regímenes de dosis de edoxaban (7). Cabe preguntarse si toda la población del estudio se beneficiaría con EBD, teniendo en cuenta la mayor tasa de ACV y embolia sistémica en este grupo de pacientes. Esto se refuerza con datos de estudios observacionales. En el estudio prospectivo observacional ORBIT-AF se observa los posibles riesgos que conlleva la disminución de dosis de NOAC en forma inadecuada (9). Los pacientes con disminución inadecuada de dosis presentaron un riesgo más elevado de eventos tromboembólicos y de muerte.

Con estas observaciones deberíamos identificar qué poblaciones podrían beneficiarse con EBD. En el análisis de subgrupos presente en el material suplementario identificamos diferentes variables clínicas que se asociaron a una reducción significativa del RCN primario con EBD: edad >75 años, sexo femenino, diabetes, hipertensión arterial, antecedentes de cáncer,  $CHA_2DS_2$ -Vasc > 3 y el uso concomitante de antiplaquetarios (7). Todas estas variables son bien conocidas como factores de riesgo de sangrado con la anticoagulación oral, como así también muchas de ellas son factores de riesgo de tromboembolia (3). En base a la presente publicación, los pacientes que más se podrían beneficiar con EBD serían aquellos con mayor riesgo de sangrado combinado con un moderado a elevado riesgo tromboembólico (7).

Es de destacar que en los estudios con NOAC la población anciana está bien representada. La edad media de la población incluida en los principales estudios es de 70 años, estando el grupo etario mayor a 75 años representado en un rango del 31% al 44% (10). En el ENGAGE AF-TIMI 48, la población mayor a 75 años fue del 40% (n=8474) (7). Tomando específicamente la variable edad, factor de riesgo universal primario, podemos remarcar que fue un factor de consideración en la ocurrencia de eventos y en los hallazgos del RNC primario. El RCN primario se redujo en forma estadísticamente significativa en pacientes mayores a 75 años (EBD 9.41% vs. EAD

11.21%; HR: 0.84; IC 95%: 0.75-0.94;  $p < 0.003$ ). En pacientes menores de 75 años no se encontró beneficio alguno (EBD 5.96% vs. EAD 6.1%; HR: 0.97; IC: 95% 0.87-1.09;  $p = 0.630$ ).

Recientemente se ha estudiado la anticoagulación oral en población muy añosa en pacientes aún más críticos que el estudio ENGAGE AF-TIMI 48. El ELDERCARE-AF es un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el uso de edoxaban en dosis muy bajas, 15 mg/día, con placebo en una población japonesa octogenaria con FANV y contraindicación para anticoagulación en dosis recomendadas (11). Las diferencias de ACV y embolia periférica utilizando dosis muy bajas de edoxaban fueron significativas para reducir ACV y embolias a expensas de no incrementar significativamente el sangrado. Este estudio nos deja dos importantes mensajes: no es inocuo dejar a esta población sin anticoagulación por la alta tasa de eventos tromboembólicos, y que dosis reducidas de edoxaban podrían tener un lugar en el tratamiento de la FANV en poblaciones con muy alto riesgo de sangrado. Esto último va en consonancia con los resultados del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 donde la población más añosa se beneficia con EBD objetivado por el RCN primario (7).

Los autores del presente sub-análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 concluyen que el siguiente trabajo puede ayudar a individualizar la dosis de edoxaban basada en la evidencia (7). Esta afirmación es muy cuestionable. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fue diseñado en forma estadística con criterios pre-especificados estrictos para comparar el edoxaban con warfarina y no diseñado para comparar diferentes dosis de edoxaban entre sí y, aún menos, para el análisis de sub-poblaciones (6). Por estas razones, lo más valioso de esta publicación es que los resultados deben interpretarse principalmente como generadores de hipótesis para el desarrollo de nuevos estudios aleatorizados tomando en perspectiva los grupos de pacientes con mejor perfil para recibir EBD. Especial consideración debe adoptarse en la extrapolación de datos de un sub-análisis y el peligro que conlleva la anticoagulación oral en dosis sub-óptimas. Hasta encontrar el equilibrio justo en la población adecuada, EAD continúa siendo la dosis de elección en FANV según las Guías de Manejo de Fibrilación Auricular de las sociedades científicas (2,3).

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Alberto Alfie. Servicio de Cardiología, Sección de Electrofisiología cardíaca. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. Av. Illia y Mosconi s/n, El Palomar, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Código Postal 1684.e-mail: [albertog.alfie@hospitalposadas.gob.ar](mailto:albertog.alfie@hospitalposadas.gob.ar), twitter: @ALFIEEP1

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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
2. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Evaluation of a novel factorXa 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;160:6435-641. e2.
7. Steffel J, Ruff CT, Yin O, et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1197-207.
8. Steg PG, Bhatt DL. Is there really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation* 2018;137:1429-1431
9. 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.
10. Schafer A, Flierl U, Berliner D, et. al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:555-568.
11. Okumara K, Akao T, Yoshida M, et. al. Low dose-edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-1745.