¿Es apixabán no inferior a cumarínicos en términos de eficacia y seguridad en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular no valvular?

Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al.; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;146:1735-45.

Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban with the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. Circulation. 2023;147:296-309.

Análisis crítico: **José Jesús Broseta[1], Diana Rodríguez-Espinosa[1], José Herrero[2], Aleix Cases[1,3]**

[1]Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

[2]Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

[3]Departamento de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):24-28

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Tipo de diseño y seguimiento

Ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, multicéntricos, abiertos y con enmascaramiento en la evaluación de resultados. Se diferencian en el seguimiento, de cerca de 1 año de mediana de seguimiento en el RENAL-AF y de cerca de 2 años en el AXADIA-AFNET 8.

Asignación

RENAL-AF: aleatorizada 1:1 a apixabán 5 mg/12 h o warfarina.

AXADIA-AFNET 8: aleatorizada 1:1 a apixabán 2,5 mg/12 h o fenprocumón.

Enmascaramiento

Estudios tipo PROBE, que son las siglas en inglés de prospectivo, aleatorizado, abierto y con enmascaramiento en la evaluación de resultados.

Ámbito

En el estudio RENAL-AF participaron pacientes de 42 clínicas de diálisis estadounidenses, mientras que en el AXADIA-AFNET 8, los de 39 centros alemanes.

Pacientes

Se incluyó a 154 pacientes en el RENAL-AF y a 97 en el AXADIA-AFNET 8.

Los criterios de inclusión fueron muy similares: adultos de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de fibrilación auricular no valvular, una puntuación en la escala CHA_2DS_2-VASc ≥2 y estar en tratamiento en hemodiálisis (HD) durante, al menos, 3 meses.

Los criterios de exclusión también fueron muy similares e incluían tener estenosis mitral moderada o grave (también aórtica en el caso del AXADIA-AFNET 8), tener otras indicaciones de anticoagulación, estar en tratamiento antiagregante o ser pacientes con contraindicación para anticoagulación por comorbilidades o alto riesgo hemorrágico.

Intervención

En ambos estudios hubo dos grupos de tratamiento.

En el ensayo RENAL-AF:

- Grupo I: apixabán a dosis de 5 mg cada 12 h, que se reducía a 2,5 mg cada 12 h en pacientes mayores de 80 años o en aquellos con un peso inferior a 60 kg.
- Grupo II: warfarina diaria con ajuste de dosis para alcanzar un cociente internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) objetivo de 2-3.

En el ensayo AXADIA-AFNET 8:

- Grupo I: apixabán a dosis de 2,5 mg cada 12 h.
- Grupo II: fenprocumón diario con ajuste de dosis para alcanzar un INR objetivo de 2-3.

En ambos ensayos clínicos, el análisis estadístico se realizó por intención de tratar.

Variables de resultado

En el estudio RENAL-AF, el evento principal fue el número de participantes que experimentó hemorragia grave o no grave, pero clínicamente relevante de acuerdo con la ISTH, siglas en inglés de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

AXADIA-AFNET 8, el evento principal fue el compuesto de hemorragia grave o no grave, pero clínicamente relevante y mortalidad total.
Los eventos secundarios en RENAL-AF fueron ictus/embolia sistémica, así como mortalidad por cualquier causa, mientras que en AXADIA-AFNET 8 fue el compuesto de ictus isquémico, mortalidad total, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar.
El estudio RENAL-AF incluyó un estudio farmacocinético de apixabán.

■ Tamaño muestral

Ambos estudios hicieron una estimación inicial de tamaño muestral que no alcanzaron durante el reclutamiento.

En el estudio RENAL-AF, para asegurar la no inferioridad se estimó que se necesitaban 762 pacientes, pero finalmente solo se incluyó a 154.
En el AXADIA-AFNET 8, el cálculo del tamaño muestral original buscaba demostrar superioridad de apixabán sobre el grupo control, precisando 222 pacientes. Sin embargo, después de una revisión con desconocimiento de las tasas de reclutamiento y eventos, y en vista de datos recién publicados, se recalculó el tamaño muestral en búsqueda de la no inferioridad, calculando una n de 108, aunque finalmente se incluyó a 97.

■ Promoción y conflictos de intereses

Ambos ensayos clínicos fueron promocionados por Bristol-Myers Squibb y Pfizer, y contaron con diferentes ayudas para la investigación de fondos públicos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trataba de grupos de características comparables en ambos estudios, aunque en el caso del RENAL-AF cabe destacar un discreto mayor porcentaje de mujeres en el grupo de apixabán y de personas de ascendencia afroamericana en el de warfarina. También hubo un menor tiempo desde el último ictus y mayores tasas de hemorragia y requerimientos transfusionales el año previo en el grupo de warfarina.

También existían algunas diferencias basales entre ambos estudios en algunas variables: el CHA_2DS_2-VASc era de 4,0 en el RENAL-AF y de 4,52 en el AXADIA-AFNET 8; el HAS-BLED solo se describió en AXADIA-AFNET 8, con un valor de 4,2; y la media de edad y el tiempo en diálisis fueron algo superiores en el AXADIA-AFNET 8.

■ RENAL-AF

Variable principal

Los resultados de la variable principal de este estudio se muestran en la tabla 1.

Variables secundarias

La variable secundaria más frecuentemente observada fue la mortalidad, que fue superior en el grupo de apixabán [21 (26%) frente a 13 (18%)] (no informan de diferencias estadísticas).

Las tasas de evento cerebrovascular o embolia sistémica fueron similares en ambos grupos (el 3% en el grupo de apixabán frente al 3,3% en el de warfarina) y cerca de diez veces menos frecuentes que los eventos hemorrágicos (hemorragia mayor: 11 y 10%, respectivamente).

Tabla 1. Variable principal del estudio RENAL-AF

	Grupo I (n = 82)	Grupo II (n = 72)
Variable principal	21 (26%)	16 (22%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	-3,4% (-16,9-10,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	-15% (-103-35)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	-30 (-6-10)	

La mediana del área bajo la curva en estado estable de apixabán 5 mg/12 h fue similar a la de pacientes con diferentes estadios de enfermedad renal crónica (ERC) ≥3, pero superior a la de pacientes sin ERC (2.475 frente a 1.374 ng/ml/h), mientras que la dosis de 2,5 mg/12 h no difirió de las observadas en personas con aclaramientos de creatinina estimados (>15 ml/min y <90 ml/min) en el ensayo ARISTOTLE.

Efectos secundarios

No se describen efectos secundarios distintos a los de los resultados principales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio exploratorio no tenía poder estadístico suficiente para demostrar diferencias respecto al evento principal entre apixabán y warfarina, pero se observó que los eventos hemorrágicos son hasta diez veces más frecuentes que los tromboembólicos, destacando la necesidad de futuros ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los riesgos y beneficios de la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y enfermedad renal terminal en HD.

■ AXADIA-AFNET 8

Variable principal

Los resultados de las variables principales de este estudio se muestran en la tabla 2.

Variables secundarias

No hubo diferencias en otras variables secundarias, como hemorragia mayor (apixabán: 10,4% frente a antagonistas de la vitamina K [AVK]: 12,2%), o clínicamente relevantes, como mortalidad total (apixabán: 18,8% frente a AVK: 24,5%) o cardiovascular (el 14,6 frente al 10,2%), infarto de miocardio o ictus/eventos tromboembólicos no mortales (el 0 frente al 2%).

Efectos secundarios

Trombosis del acceso vascular (apixabán: el 12,5 frente al 6,1%). No se describen otros efectos secundarios distintos a los de los resultados principales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el estudio AXADIA-AFNET 8 no halló diferencias significativas en los resultados de seguridad y eficacia entre el tratamiento con apixabán y con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular en HD, así como que

Tabla 2. Variables principales del estudio AXADIA-AFNET 8

Variable principal: seguridad	**Grupo I (n = 48)**	**Grupo II (n = 49)**
Variable principal	22 (45,8%)	25 (51%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	5,2% (-14,7-25,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	10% (-36-41)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	20 (-7-4)	
Variable secundaria: eficacia	**Grupo I (n = 48)**	**Grupo II (n = 49)**
Variable secundaria	10 (20,8%)	15 (30,6%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	9,8 (-7,5-27,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	32% (-36-66)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	11 (-14-4)	

estos pacientes siguen siendo de alto riesgo de eventos adversos cardiovasculares a pesar de la anticoagulación y, por ello, se necesitan ensayos aleatorizados más grandes para determinar el régimen de anticoagulación óptimo para esta población.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los ensayos clínicos RENAL-AF y AXADIA-AFNET 8 compararon la eficacia y la seguridad de dos estrategias anticoagulantes diferentes en pacientes en HD con FANV. El primer estudio evaluó apixabán 5 mg/12 h (dosis plenas en la mayoría de los pacientes) frente a warfarina, mientras que el segundo evaluó apixabán a dosis de 2,5 mg/12 h frente a fenprocumón.

Ambos estudios tuvieron un reclutamiento inferior al previsto, lo que indica la dificultad de reclutamiento, y limitó el poder estadístico y de obtener conclusiones clínicamente relevantes, aunque aportan una información valiosa, dada la escasez de ensayos clínicos de anticoagulación en pacientes con FANV en hemodiálisis.

Ambos estudios corroboran resultados previos de que el riesgo de hemorragia con la anticoagulación oral en pacientes con FANV en HD es superior al riesgo de eventos tromboembólicos, cuestionando el riesgo/beneficio de la anticoagulación oral en estos pacientes. También se cuestiona si el criterio para indicar la anticoagulación crónica en la población general, un CHA_2DS_2-VASc ≥2, es adecuado para la población en HD y algunos autores proponen criterios más restrictivos para indicarla en estos pacientes[1,2].

Es sorprendente que, a pesar de la falta de potencia estadística en ambos estudios, no se haya visto un mejor perfil de riesgo/beneficio con apixabán frente a warfarina, pues en ambos estudios el tiempo en rango terapéutico medio fue subóptimo (aconsejado: >70%; en RENAL-AF fue del 44% y en AXADIA-AFNET 8 del 50,7%). Estos resultados contrastan con el estudio de De Vriese et al. con rivaroxabán a dosis reducidas (10 mg/día), que demostró un mejor perfil de riesgo/beneficio de este último frente a antivitamina K[3].

El subestudio del RENAL-AF demostró que los niveles plasmáticos de apixabán 5 mg/12 h en pacientes en HD no difirieron de los pacientes con ERC no en diálisis (D), según los autores. Sin embargo, a pesar de la ausencia de significación estadística, se observó un aumento progresivo de los niveles de apixabán a dosis de 5 mg/12 h a medida que se reducía la función renal hasta estadios 4-5D y eran superiores al de los pacientes con función renal normal, no así con la dosis de 2,5 mg/12 h.

En conclusión, las limitaciones de reclutamiento de ambos estudios sobre el tipo de anticoagulación oral en pacientes con FANV en HD hacen que persista la incertidumbre en cuanto a la indicación o no de anticoagular de forma crónica y con qué fármaco hacerlo en esta población. Un tercer grupo de pacientes no anticoagulados podría haber complementado los resultados expuestos, ya que diferentes estudios observacionales han descrito resultados dispares al comparar la anticoagulación frente a la no anticoagulación en esta población. El estudio SAFE-D (NCT03987711) que compara tres grupos (no anticoagulación, apixabán y warfarina) en esta población puede arrojar nueva evidencia y contestar las dudas que subsisten. Por todo ello, se necesitan estudios en poblaciones más amplias y con una duración más prolongada para determinar la seguridad y la eficacia a largo plazo de los anticoagulantes orales directos en pacientes en hemodiálisis con FANV.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La indicación de anticoagulación oral en pacientes con FANV en hemodiálisis continúa siendo controvertida dado un mayor riesgo hemorrágico que tromboembólico. Ninguno de los dos estudios ha demostrado un mejor perfil de riesgo/beneficio frente a cumarínicos, pese a la pobre calidad de la anticoagulación conseguida con estos últimos. Rivaroxabán es el único anticoagulante oral directo que ha mostrado mejor perfil riesgo/beneficio frente a antivitamina K en esta población.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis
Tema: Fibrilación auricular
Tipo de artículo: Tratamiento
Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Hemodiálisis. Anticoagulación. Cumarínicos. Apixabán. Tromboembolia. Hemorragia. Mortalidad

RENAL-AF:
NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado
GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

AXADIA-AFNET 8:
NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado
GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil
(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

El Dr. Broseta ha recibido honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo. El Dr. Cases ha recibido honorarios por ponencias de Bayer. El resto de autores no ha realizado ninguna actividad retribuida de ámbito privado relacionada con la temática del trabajo o que pudiera interpretarse como potencialmente susceptible de influir en él. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de ayuda externa para la realización del trabajo, así como que no existe ninguna otra actividad, situación, relación o circunstancia que pudiera percibirse como susceptible de influir en la información que han presentado en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. Nephrol Dial Transplant. 2022;37:2072-9. doi:10.1093/ndt/gfab060.
2. Cases A, Gomez P, Broseta JJ, Perez Bernat E, Arjona Barrionuevo JD, Portolés JM, et al. Non-valvular Atrial Fibrillation in CKD: Role of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. A Narrative Review. Front Med (Lausanne). 2021;8:654620. doi:10.3389/fmed.2021.654620.
3. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol. 2021;32:1474-83. doi:10.1681/ASN.2020111566.