RE-CIRCUIT

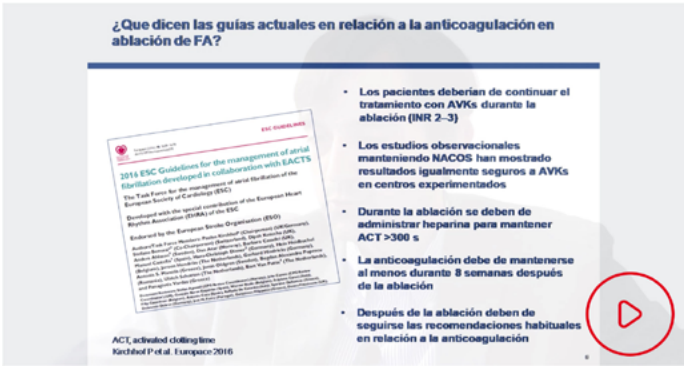
Las guías y los consensos de expertos recomiendan la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (FA) en los que fracasa la terapia antiarrítmica y en primera línea en algunos casos seleccionados. Este tratamiento no está exento de riesgos ya que se estima que el riesgo de taponamiento pericárdico asociado a este procedimiento es del 1.31% (Cappato et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010).



Hasta el año 2015, las guías recomendaban interrumpir la anticoagulación y realizar una terapia puente en el caso de que los pacientes tuvieran que ser sometidos a ablación, sin embargo actualmente la recomendación es de no interrumpir la anticoagulación durante este procedimiento (Sticherling C et al. Europace 2015).

Este cambio de recomendación fue basado en los resultados de varias publicaciones como es el caso del estudio COMPARE, que confirmó los beneficios de la anticoagulación continuada con warfarina durante la ablación vs la terapia puente con heparinas (Di Biase et al. Circulation 2014) y también un metanálisis retrospectivo en el cual se observó que el tratamiento con warfarina de forma ininterrumpida disminuía el ictus y el sangrado mayor vs la interrupción durante el procedimiento (Nairooz et al. Int J Cardiol 2015).

Otros aspectos que recomiendan las guías en relación a la anticoagulación durante la ablación son la administración de heparinas para mantener el ACT >300 segundos y que debe de mantenerse la anticoagulación al menos durante 8 semanas después de la ablación.



La evidencia con los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en este contexto era limitada, ya que hasta este año solo se habían publicado estudios retrospectivos y un estudio prospectivo, el estudio VENTURE-AF que evaluaba la seguridad de rivaroxabán ininterrumpido vs warfarina.



En este contexto aparecen los resultados del ensayo RE-CIRCUIT, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de dabigatrán, de forma ininterrumpida vs warfarina también de forma ininterrumpida en pacientes que se someten a ablación de la FA (Calkins et al. NEJM 2017). Se trata de un ensayo clínico prospectivo, randomizado y multicéntrico que incluyó a 704 pacientes de 104 centros, en 11 países entre Abril 2015 y Julio 2016. En este ensayo se incluyeron pacientes con FA paroxística o permanente que se fueran a someter a una ablación y se randomizaban aleatoriamente a los brazos de dabigatrán 150 mg o warfarina. Después de la randomización los pacientes se trataban durante un periodo de 4-8 semanas y se sometían al procedimiento sin interrumpir la anticoagulación. Posteriormente,

RE-CIRCUIT

los pacientes continuaban siendo anticoagulados en ambos brazos durante 8 semanas.
El objetivo primario del estudio fue la incidencia de sangrado mayor evaluado por la escala ISTH durante el periodo que englobaba el procedimiento y las 8 semanas posteriores. Además también se evaluó como objetivo secundario la prevención de los eventos tromboembólicos.



La mediana de edad de los pacientes incluidos en este ensayo se situó en 59.2 años, la mediana de CHA2DS2-VASc score fue de 2.1 y el tiempo en rango terapéutico para el brazo de warfarina fue de 66.4%. Los resultados indican que los pacientes tratados con dabigatrán de forma ininterrumpida presentaban menos hemorragias mayores significativamente vs warfarina. En concreto, 1.6% de los pacientes tratados con dabigatrán presento sangrados, mientras que en el caso de warfarina la tasa de sangrados se situó en 6.9%, con una diferencia del riesgo absoluto de -5.3 (95% intervalo de confianza; de -8.4 a -2.2 $P < 0.001$) y del riesgo relativo de 77.2%. Estos resultados se vieron corroborados en el análisis de Kaplan Meier, observándose desde el primer momento una separación drástica de curvas (HR=0.22; 95% CI=0.08–0.59). En relación al objetivo de eficacia, no se produjeron ictus en ninguno de los brazos y solo un accidente isquémico transitorio en el brazo de warfarina.

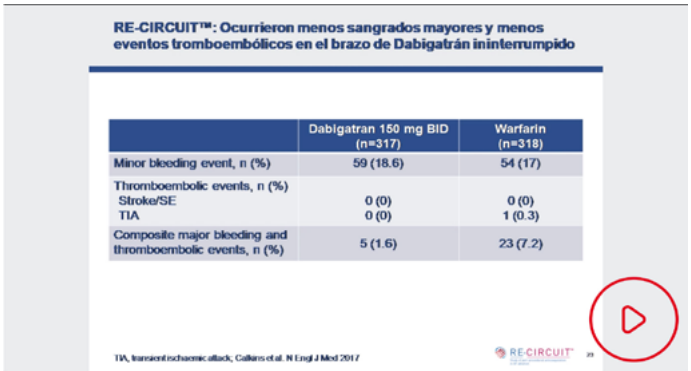


La diferencia en relación a las tasas de sangrados mayores en ambos brazos están en línea a lo ya observado en el ensayo RELY, ya que los pacientes menores de 75 años tratados con dabigatrán 150 mg presentaban significativamente menores tasas de sangrados mayores que los tratados con warfarina (Eikelboom et al. Circulation 2011). Los investigadores apuntan que un posible mecanismo que podría estar implicado en esta reducción de los sangrados mayores en el brazo de dabigatrán 150 mg es el mecanismo de acción más específico que presenta el fármaco, ya que actúa únicamente sobre la trombina a diferencia de la warfarina que actúa frente a muchos de los factores implicados en la cascada de coagulación. Otro aspecto que podía ser importante es su vida media más corta.

Además cabe destacar la ventaja que implica contar con un agente de reversión, ya que esto puede suponer una gran diferencia en el tratamiento y pronóstico de una complicación durante o después del procedimiento. En este sentido dabigatrán es el único ACOD que cuenta actualmente con un agente de reversión especifico, idarucizumab. Se trata de un fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a dabigatrán, produciendo una reversión inmediata, completa y sostenida del efecto anticoagulante. El estudio que evaluó la eficacia y seguridad de idarucizumab fue el REVERSE-AD, cuyos resultados finales han sido publicados este mismo año (Pollack et al.NEJM 2017).

RE-CIRCUIT

En este ensayo se incluyeron 503 pacientes en dos grupos diferentes: un primer grupo de pacientes con sagrados graves que podían comprometer la vida y un grupo de pacientes que debían de someterse a un procedimiento de urgencia. El estudio demostró que idarucizumab revierte el efecto anticoagulante de dabigatrán de forma eficaz y sin efectos adversos ni pro-trombóticos, tal y como se ha verificado también en estudios específicos (Schmohl et al. Thrombosis and Haemostasis 2017).



Los resultados del ensayo RE-CIRCUIT ya han tenido un impacto en las guías y actualmente el tratamiento no ininterrumpido con dabigatrán 150 mg durante la ablación de FA queda contemplado con un nivel de recomendación IA (Calkins et al. Europace 2017) [LINK GUÍAS]

Además recientemente, la ficha técnica de dabigatrán ha sido actualizada con el objetivo de incluir esta situación así como los resultados del ensayo RE-CIRCUIT [LINK FICHA TÉCNICA].

En resumen, los resultados del ensayo RE-CIRCUIT ponen de manifiesto que, comparado con warfarina ininterrumpida, dabigatrán 150 mg ininterrumpido se asoció con una menor incidencia de sangrado mayor durante y hasta 2 meses después de la ablación. Además no se observaron eventos tromboembólicos en pacientes tratados con dabigatrán de forma ininterrumpida y los pacientes de este grupo experimentaron menos EAs graves que los pacientes tratados con warfarina ininterrumpida, todo ello con la ventaja que supone usar dabigatrán en periprocedimientos por la disponibilidad de idarucizumab, su agente de reversión específico.



Bibliografía

Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010;3:32–38. http://circep.ahajournals.org/content/3/1/32.long

Sticherling, C., Marin, F., Birnie, D. et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC working group thrombosis, heart rhythm society (HRS), and Asia Pacific heart rhythm society (APHRS). Europace. 2015; 17: 1197–1214. https://academic.oup.com/europace/article/17/8/1197/2398714

Luigi Di Biase, J. David Burkhardt, Pasquale Santangeli, Prasant Mohanty, Javier E. Sanchez, Rodney Horton, G. Joseph Gallinghouse, Sakis Themistoclakis, Antonio Rossillo, Dhanunjaya Lakkireddy, Madhu Reddy, Steven Hao, Richard Hongo, Salwa Beheiry, Jason Zagrodzky, Bai Rong, Sanghamitra Mohanty, Claude S. Elayi, Giovanni Forleo, Gemma Pelargonio, Maria Lucia Narducci, Antonio Dello Russo, Michela Casella, Gaetano Fassini, Claudio Tondo, Robert A. Schweikert and Andrea Natale. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrilla-

RE-CIRCUIT

tion With Different Anticoagulation Management. Circulation. 2014; 129: 2638-2644, originally published April 17, 2014 http://circ.ahajournals.org/content/129/25/2638.long

Nairooz R, Feldman D2, Rochlani Y, Aronow WS, Sardar P, Mukherjee D, Naidu SS, Patel P. Impact of intraprocedural thrombotic events on short- and long-term outcomes following percutaneous coronary intervention. Evidence from a meta-analysis. International Journal of Cardiology , Volume 202 , 469 – 476, 2016. http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(15)30472-1/fulltext

Hugh Calkins, M.D., Stephan Willems, M.D., Edward P. Gerstenfeld, M.D., Atul Verma, M.D., Richard Schilling, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., Ken Okumura, M.D., Ph.D., Harvey Serota, M.D., Matias Nordaby, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Branislav Biss, M.D., Marc A. Brouwer, M.D., Ph.D., and Massimo Grimaldi, M.D., Ph.D., for the RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial FibrillationN Engl J Med 2017; 376:1627-1636April 27, 2017. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1701005

John W. Eikelboom, Lars Wallentin, Stuart J. Connolly, Mike Ezekowitz, Jeff S. Healey, Jonas Oldgren, Sean Yang, Marco Alings, Scott Kaatz, Stefan H. Hohnloser, Hans-Christoph Diener, Maria Grazia Franzosi, Kurt Huber, Paul Reilly, Jeanne Varrone and Salim Yusuf. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2011;123:2363-2372, originally published May 31, 2011. http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2363.long

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. N Engl J Med 2017; 377:431-441August 3, 2017. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707278

Schmohl M, Glund S, Harada A, Imazu S, De Smet M, Moschetti V, Ramael S, Ikushima I, Grunenfelder F, Reilly P, Stangier J. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2017;117:269–76. https://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/2446/manuscript/26952.html

Hugh Calkins, Gerhard Hindricks, Riccardo Cappato, Young-Hoon Kim, Eduardo B. Saad, et al. 2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace. 2018 Jan 1; 20(1):157-208. https://academic.oup.com/europace/article/20/1/157/4158231

PATROCINADO POR:
Boehringer Ingelheim