

II REUNIÓN PACIENTES CRÓNICOS COMPLEJOS

23 y 24 de Mayo
de 2014



**Beneficios de la nueva anticoagulación en
nuestros pacientes**

Luis Manzano Espinosa.

**Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular
Servicio de M. Interna. H U Ramón y Cajal**

Puntos claves de la charla

1. ¿Qué número de pacientes padecen FA?
2. ¿Qué se considera FANV?
3. ¿Qué características tienen nuestros pacientes?
4. ¿Cuándo antiagregación en lugar de ACO?
5. ¿Qué escala de riesgo debemos usar?
6. ¿Qué % están anticoagulados y cuál es su INR?
7. ¿NACO o Antivitamina-K?
8. ¿Son seguros-eficaces los NACO en la vida real?

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

**An update of the 2010 ESC Guidelines for the management
of atrial fibrillation**

**Developed with the special contribution of the European Heart
Rhythm Association**

**Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*,
Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK),
Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany),
Paulus Kirchhof (UK)**

January, CT et al.

2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With
Atrial Fibrillation

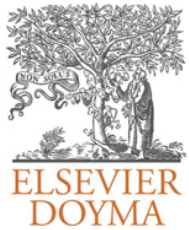
**A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task
Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society**

Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons

WRITING COMMITTEE MEMBERS*

**1. ¿Cuál es la prevalencia de
la FA?**

FA en Medicina Interna. Hospitalización



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE

Alfonso López Soto^{a,*}, Francesc Formiga^b, Xavier Bosch^a y Javier García Alegría^c,
en representación de los investigadores del estudio ESFINGE[◇]

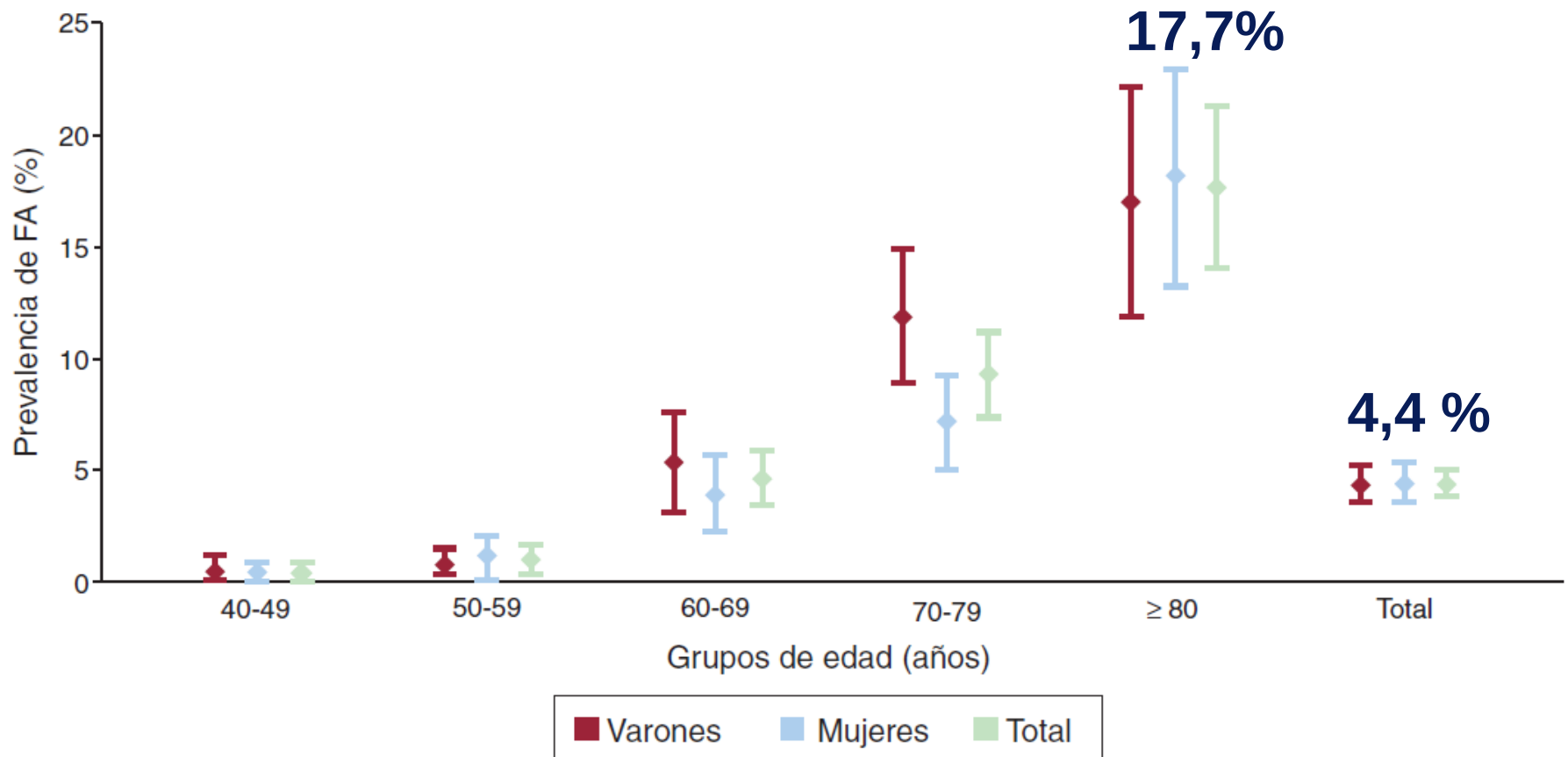
Med Clin (Barc) 2012;138:231-7

Prevalencia 31,3%

Artículo original

Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE

Juan José Gómez-Doblas^{a,*}, Javier Muñiz^b, Joaquín J. Alonso Martín^c, Gustavo Rodríguez-Roca^d, José María Lobos^e, Paula Awamleh^c, Gaietà Permanyer-Miralda^f, Francisco Javier Chorro^g, Manuel Anguita^h y Eulalia Roigⁱ, en representación de los colaboradores del estudio OFRECE[◇]



**2. ¿Qué características tienen
nuestros pacientes?**

Estudio ESFINGE. Comorbilidades

Diagnóstico principal, factores de riesgo y comorbilidad de los pacientes con fibrilación auricular (N = 922)

Edad: 82 años

	Pacientes	Porcentaje
<i>Diagnóstico principal al ingreso</i>		
Enfermedad cardiovascular	464	50,3
Patología infecciosa	198	21,5
EPOC	53	5,7
Patología digestiva	54	5,9
Neoplasias	27	2,9
Enfermedad hematológica	24	2,6
Insuficiencia renal	19	2,1
Otras	79	8,6
<i>Factores de riesgo vascular</i>		
Antecedentes familiares	58	6,3
Tabaquismo activo	46	5
Ex fumador	277	30
Hipertensión arterial	740	80,3
Dislipidemia	336	36,4
Diabetes mellitus	352	38,2
<i>Comorbilidad no cardíaca</i>		
Insuficiencia renal*	351	38,1
Enfermedad pulmonar	352	38,2
Hipertiroidismo	21	2,27
Hipotiroidismo	66	7,2

Estudio ESFINGE. Tto concomitante

Principales tratamientos concomitantes en los 3 meses previos al ingreso (N = 881)

	Pacientes	Porcentaje
<i>Prevención tromboembólica</i>	813	92,3
Antagonistas vitamina K	499	56,6
Ácido acetilsalicílico	242	27,5
Otros antiagregantes	0,72	8,1
<i>Diuréticos</i>	651	70,6
<i>Inhibidores de la ECA</i>	368	39,9
<i>Estatinas</i>	291	31,6
<i>Antagonistas receptor ATII</i>	228	24,7
<i>Antidiabéticos orales</i>	225	24,4
<i>Insulina</i>	113	12,3
<i>Antagonistas del calcio</i>	102	11,1
<i>Otros hipolipidemiantes</i>	57	6,2
<i>Otros antihipertensivos</i>	53	5,7

La UICARV de MI (IC)

Perfil clínico del paciente

n: 2150

• Edad	83 años	• EPOC/asma	21%
• Mujer	68%	• C. isquémica	22%
• DM	40%	• Anemia	35%
• FA	55%	• Enf. tiroideas	21%
• HTA	87%	• I.renal III-IV	62%

Seguimiento activo > 800 pacientes

Registro RICA. IC y FA

History (n: 851)	
Age [mean (SD)]	82.47 (4.5)
Sex (Male %)	40.5
Arterial hypertension (%)	86.8
Diabetes mellitus (%)	40.8
Smoking (%)	4.2
Prior myocardial infarction	20.0
Hyperlipidemia (%)	42.7
COPD (%)	26.8
Chronic renal failure (%)	33.3



Original

Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE

José María Lobos-Bejarano ^{a,*}, José Carlos del Castillo-Rodríguez ^b, Amparo Mena-González ^c, José J. Alemán-Sánchez ^d, Antonio Cabrera de León ^d, Gonzalo Barón-Esquivias ^e, Agustín Pastor-Fuentes ^f y en nombre de los Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España) [◇]

Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial, % (IC 95%)

Diabetes mellitus, % (IC 95%)

Tabaquismo activo, % (IC 95%)

Dislipidemia, % (IC 95%)

Obesidad, % (IC 95%)

Edad 74 años

75,3 (73,46-77,14)

27,2 (25,3-29,1)

9,4 (8,16-10,64)

43,6 (41,49-45,71)

30,6 (28,64-32,56)

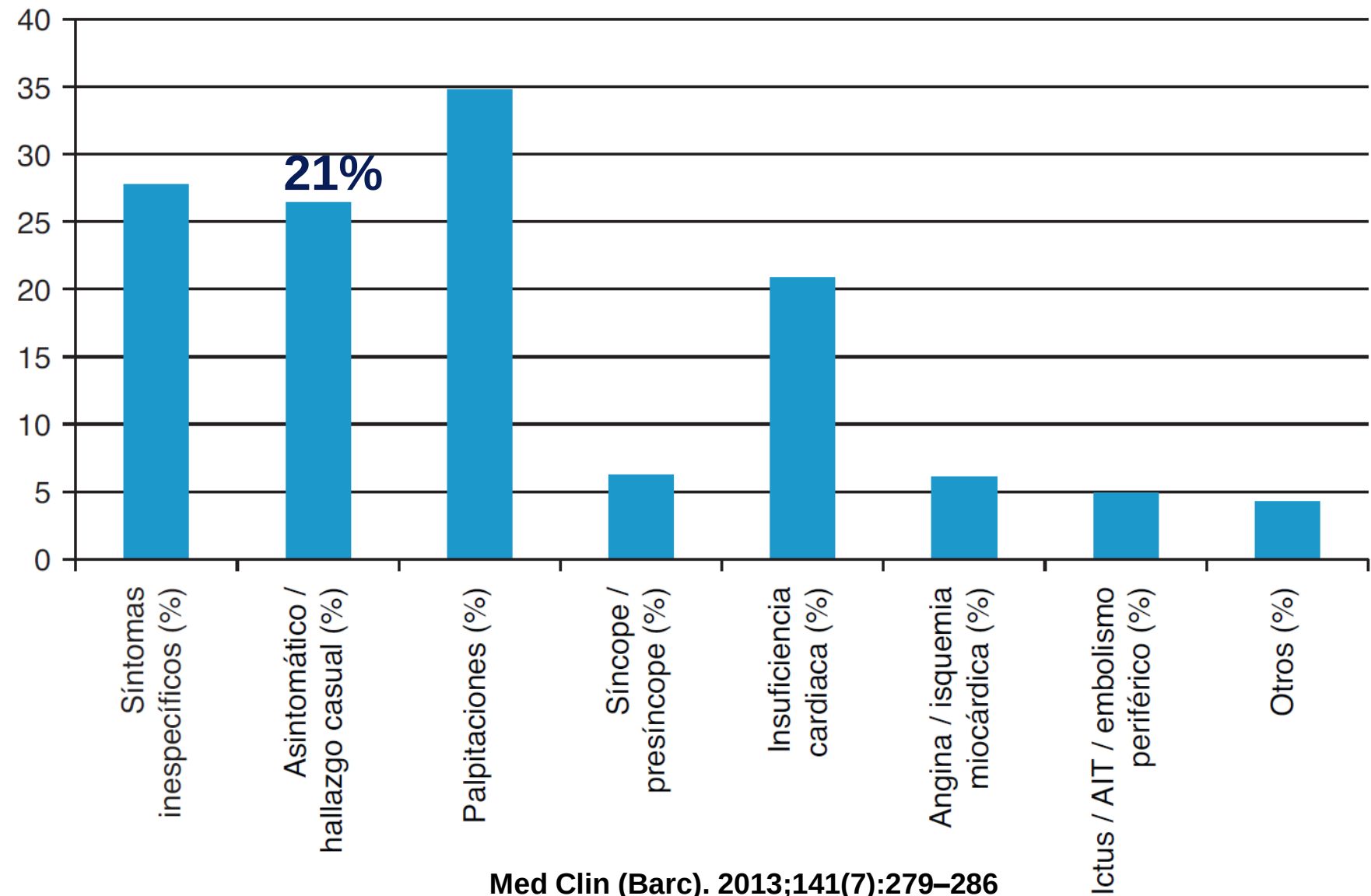
Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial, % (IC 95%)	75,3 (73,46-77,14)
Diabetes mellitus, % (IC 95%)	27,2 (25,3-29,1)
Tabaquismo activo, % (IC 95%)	9,4 (8,16-10,64)
Dislipidemia, % (IC 95%)	43,6 (41,49-45,71)
Obesidad, % (IC 95%)	30,6 (28,64-32,56)

Enfermedad cardiovascular

Ictus, % (IC 95%)	9,8 (8,53-11,07)
Cardiopatía isquémica, % (IC 95%)	17,6 (15,98-19,22)
Valvulopatía, % (IC 95%)	22,6 (20,28-23,84)
Miocardiopatía, % (IC 95%)	8,2 (7,03-9,37)
Insuficiencia cardiaca, % (IC 95%)	20,5 (18,78-22,22)
Arteriopatía periférica conocida, % (IC 95%)	4,5 (3,62-5,38)
Insuficiencia renal, % (IC 95%)	9,6 (8,35-10,85)
Embolismo pulmonar, % (IC 95%)	1,6 (1,07-2,13)

Estudio FIATE



3. ¿Qué se considera FANV ?

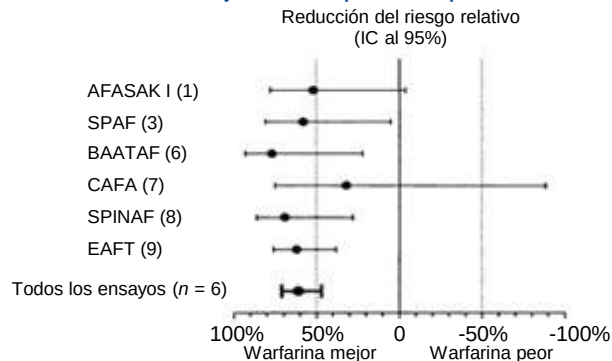
AF in the absence of rheumatic mitral stenosis, a mechanical or bioprosthetic heart valve, or mitral valve repair

**2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the
Management of Patients With
Atrial Fibrillation**

**4. ¿Cuándo antiagregar en lugar
de ACO?**

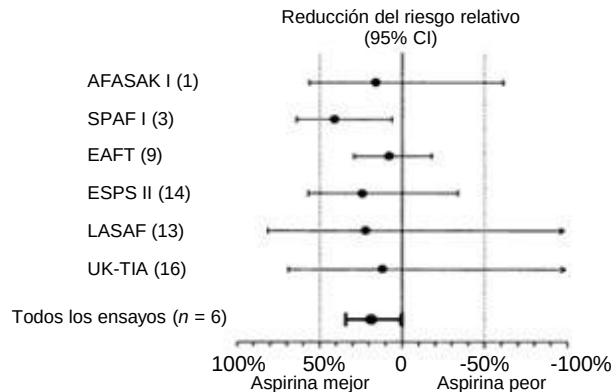
Tratamiento antitrombótico

Warfarina en dosis ajustadas comparada con placebo



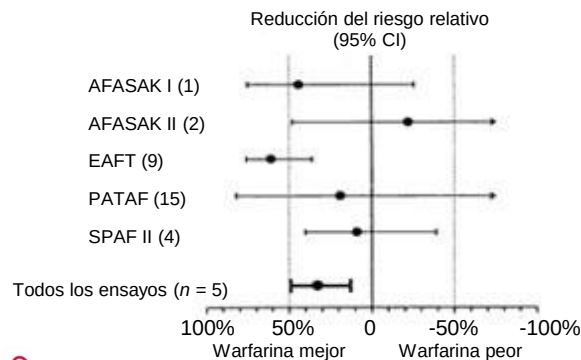
- El tratamiento con dosis ajustadas de warfarina reduce el riesgo relativo de ictus un 62% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 48-72%)

Aspirina comparada con placebo



- La aspirina reduce la incidencia de ictus un 22% (IC 95%: 2-38%)

Warfarina comparada con aspirina



- Comparada con aspirina, la anticoagulación oral disminuye significativamente el índice de ictus un 36% (IC 95%: 14-52%)

Estudio BAFTA

Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial

Jonathan Mant, FD Richard Hobbs, Kate Fletcher, Andrea Roalfe, David Fitzmaurice, Gregory YH Lip, Ellen Murray, on behalf of the BAFTA investigators and the Midland Research Practices Network (MidReC)**

Lancet 2007; 370:493-503

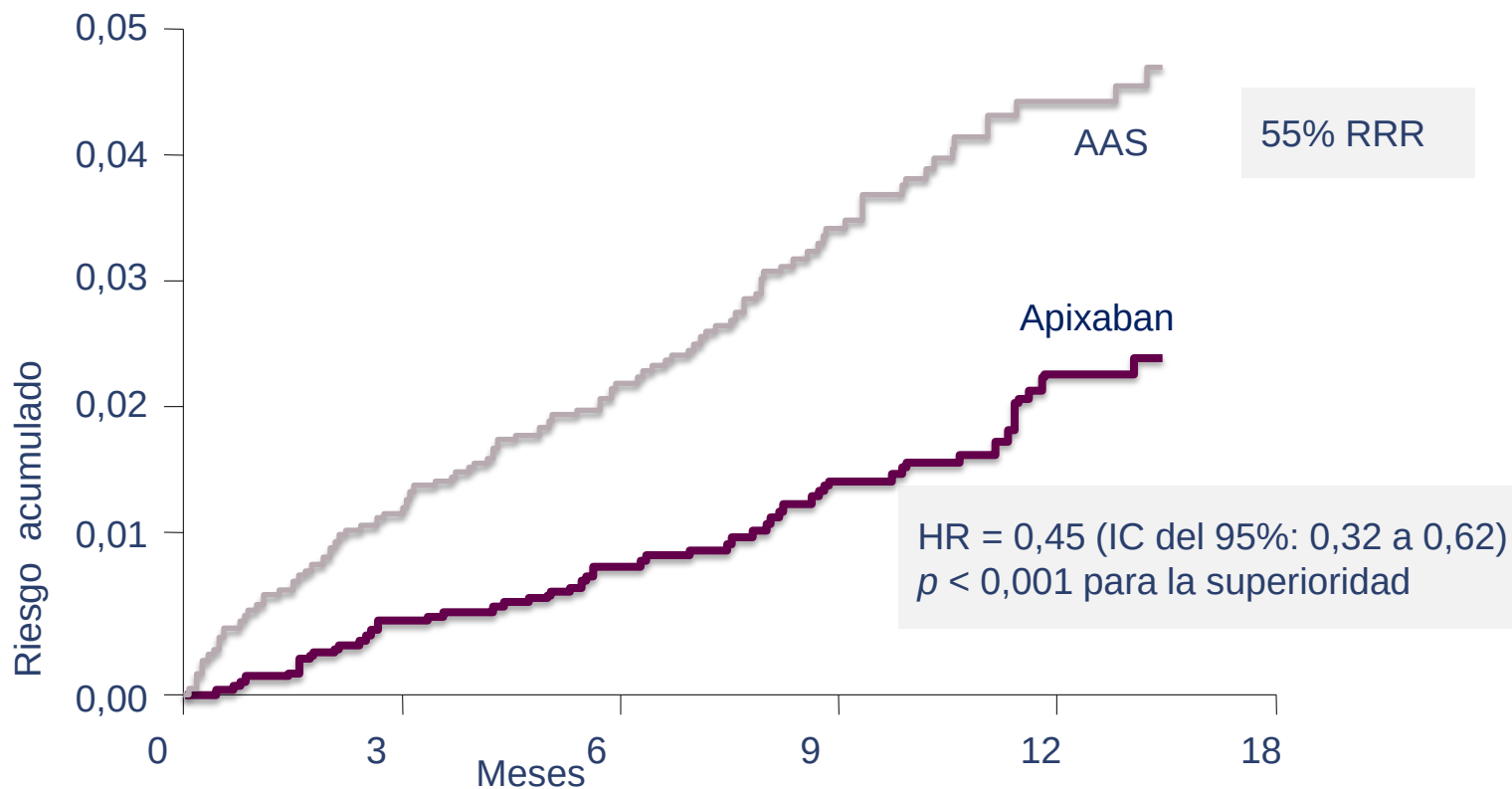
Edad: 81,5 años

Estudio BAFTA

	Warfarin		Aspirin		Warfarin vs aspirin	
	N	Risk per year	N	Risk per year	RR (95% CI)	p
Death						
All causes	107	8.0%	108	8.4%	0.95 (0.72-1.26)	0.73
Fatal primary endpoint	15	1.1%	23	1.8%	0.63 (0.31-1.26)	0.16
Other vascular death*	41	3.1%	34	2.7%	1.16 (0.72-1.88)	0.53
Non-vascular death*	51	3.8%	51	4.0%	0.96 (0.64-1.45)	0.84
Secondary vascular outcomes (fatal and non-fatal)						
All strokes	33	2.5%	61	4.9%	0.52 (0.33-0.80)	0.002
All strokes plus TIA	40	3.1%	70	5.7%	0.55 (0.36-0.82)	0.002
Myocardial infarction	15	1.1%	15	1.2%	0.96 (0.44-2.11)	0.91
Haemorrhage (fatal and non-fatal)						
Major extracranial haemorrhage	18	1.4%	20	1.6%	0.87 (0.43-1.73)	0.67
Other hospital admission for haemorrhage	24	1.8%	19	1.5%	1.22 (0.64-2.36)	0.52
All major haemorrhages (including intracranial and haemorrhagic stroke)	25	1.9%	25	2.0%	0.96 (0.53-1.75)	0.90
Composite outcomes						
Major vascular events (stroke, myocardial infarction, pulmonary embolus,‡ vascular death)	76	5.9%	100	8.1%	0.73 (0.53-0.99)	0.03
Primary events plus major haemorrhage	39	3.0%	64	5.1%	0.59 (0.38-0.89)	0.008

No hay ninguna razón en cuanto a beneficio y seguridad para indicar antiagregación en lugar de anticoagulación

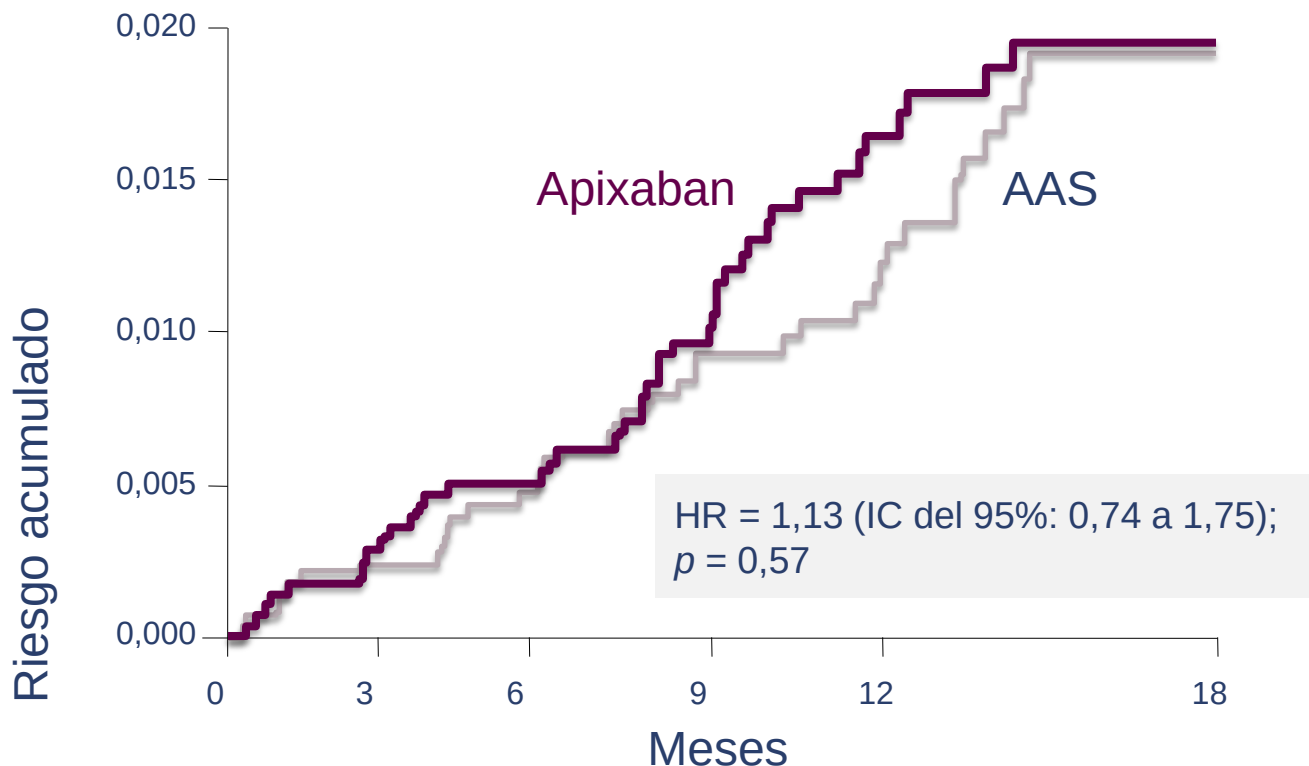
AVERROES: apixaban fue superior a AAS en la prevención del ictus y de la embolia sistémica*



N.º de pacientes con riesgo						
Apixaban	2.808	2.758	2.566	2.125	1.522	615
AAS	2.791	2.716	2.530	2.112	1.543	628

* Criterio principal de valoración de la eficacia.

AVERROES: el riesgo de sangrado mayor* con apixaban y con AAS fue comparable



N.º de pacientes con riesgo						
Apixaban	2.808	2.759	2.566	2.120	1.521	622
AAS	2.791	2.738	2.557	2.140	1.571	642

**5. ¿Qué escala de riesgo
debemos usar?**

CHA₂DS₂* VASc**Puntuación****CHA₂DS₂*****VASc****Tasa ACV****(% año)****CHF****1****0 Nada/AAS 0****HTA****1****1 ACO/AAS 1,3****Age (edad ≥ 75 años)****2****2 ACO 2,2****Diabetes****1****3 3,2****Stroke (ictus)/AIT/TE****2****4 4,0****Enfermedad Vascular****1****5 6,7****6 9,8****Age****Se**

**2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the
Management of Patients With
Atrial Fibrillation**

6**7****2**

Guías FA ESC 2012

Recommendations	Class	Level
In patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, <u>no antithrombotic therapy</u> is recommended.	I	B
In patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≥2 , OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended, unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 1 OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)^d ... should be considered, <u>based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences</u> .	IIa	A

Anticoagulation – General Antiplatelet Agents

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF - general

Recommendations	Class	Level
<u>When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or – less effectively – aspirin 75–325 mg daily.</u>	Ila	B

Stroke

Tabla 1 Propuesta de predicción de riesgo tromboembólico en fibrilación auricular no valvular, incluyendo enfermedad renal crónica (ERC). Escala R₂CHADS₂

Factor	Puntuación
ERC (R2)	2
ICC (C)	1
HTA (H)	1
Edad > 75 años (A)	1
Diabetes (D)	1
Ictus previo (S2)	2

**6. ¿ Qué % están anticoagulados
y cuál es su INR??**

Estudio ESFINGE. Tratamiento

Principales tratamientos concomitantes en los 3 meses previos al ingreso (N = 881)

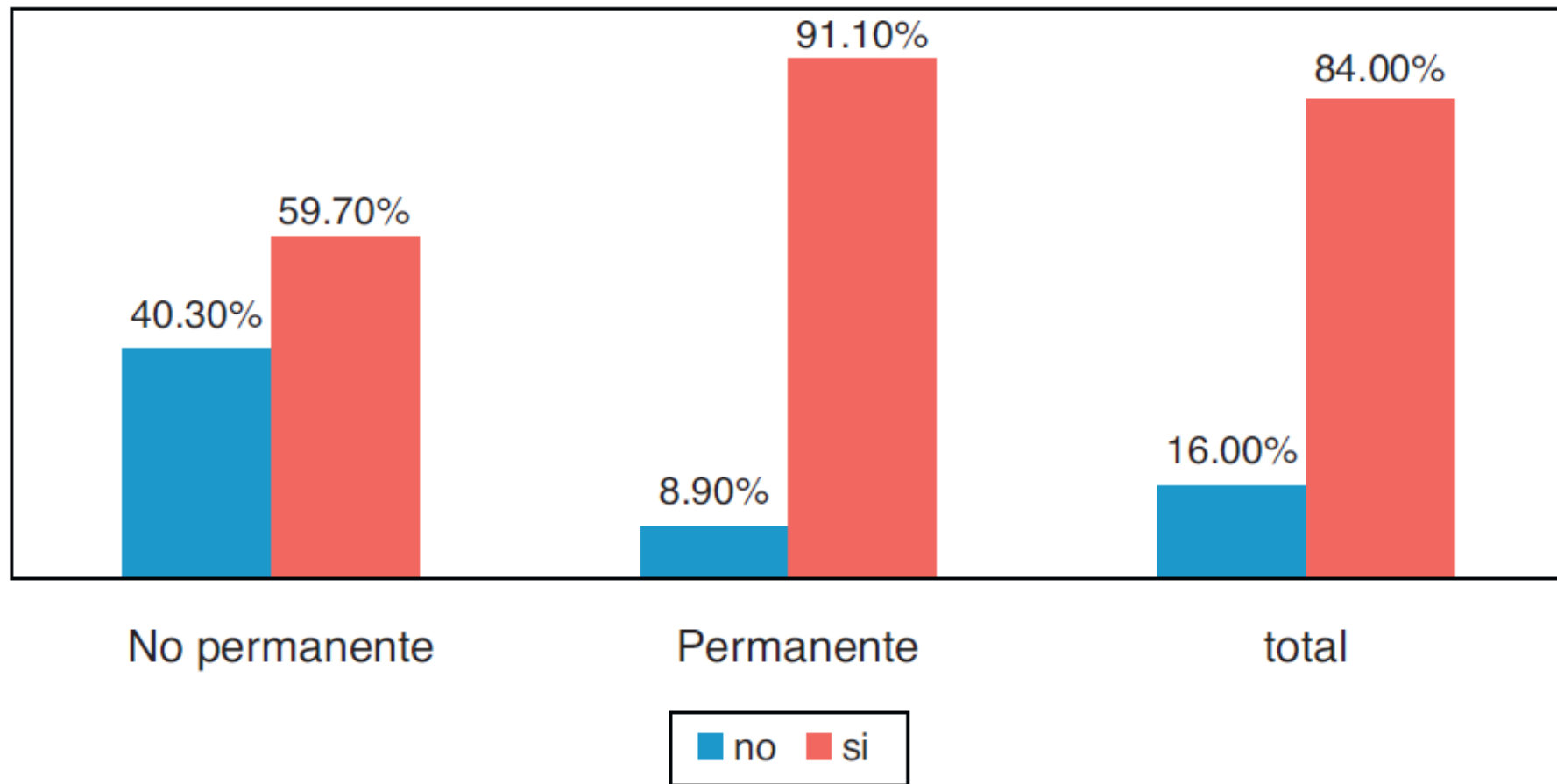
	Pacientes	Porcentaje
<i>Prevención tromboembólica</i>	813	92,3
<i>Antagonistas vitamina K</i>	499	56,6
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	312	35,5
Anti-vitamina K		56,6%
Antiagregación		35,6%
<i>Antagonistas receptor ATII</i>	228	24,7
<i>Antidiabéticos orales</i>	225	24,4
<i>Insulina</i>	113	12,3
<i>Antagonistas del calcio</i>	102	11,1
<i>Otros hipolipidemiantes</i>	57	6,2
<i>Otros antihipertensivos</i>	53	5,7

Registro RICA. IC y FA

Treatment (n: 851)	
Betablockers (%)	59.2
Diuretics (%)	90.6
ACEI- RAA (%)	75.0
Spironolactone (%)	34.3
Digoxin (%)	39.0
Calcium channel blocker (%)	21.5
Statin (%)	37.7
Antiagregants (%)	24.6
Vitamin K antagonists (%)	72.7

Estudio FIATE: Edad media 74 años

En tratamiento anticoagulante



6. ¿Sabemos el grado de control del INR?



Comparación de los resultados entre los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina de forma aleatoria según el control de anticoagulación

Resultado	TTR < 60%	TTR 60-75%	TTR > 75%
Mortalidad (%)	4,2	1,84	1,69
Hemorragia mayor (%)	3,85	1,96	1,58
Ictus/embolismo	2,10	1,34	1,07



Estudio FIATE

Grado de control considerando las 3 últimas razones normalizadas internacionales según el ámbito donde se realiza el seguimiento

	Proporción de pacientes con los 3 últimos INR en rango			
	En rango (%)	p	Fuera de rango (%)	p
Cardiología, %	34,8	0,546	9,0	0,283
Hematología, %	33,1		7,3	
Medicina Interna, %	32,3		9,4	
Medicina de Familia, %	32,0		4,5	
Coordinado AP/hospital, %	21,2		1,9	
Otros, %	26,3		10,5	

¿Cómo podíamos conocer el INR?

**Requiere una estrategia de ámbito nacional
Entre todas las CCAA para homogeneizar el
proceso de la monitorización del INR**

7. ¿NACO o Antivitamina-K?

Pivotal Warfarin-Controlled Trials

Stroke Prevention in AF

Warfarin vs. Placebo
2,900 Patients

NOACs vs. Warfarin
71,683 Patients

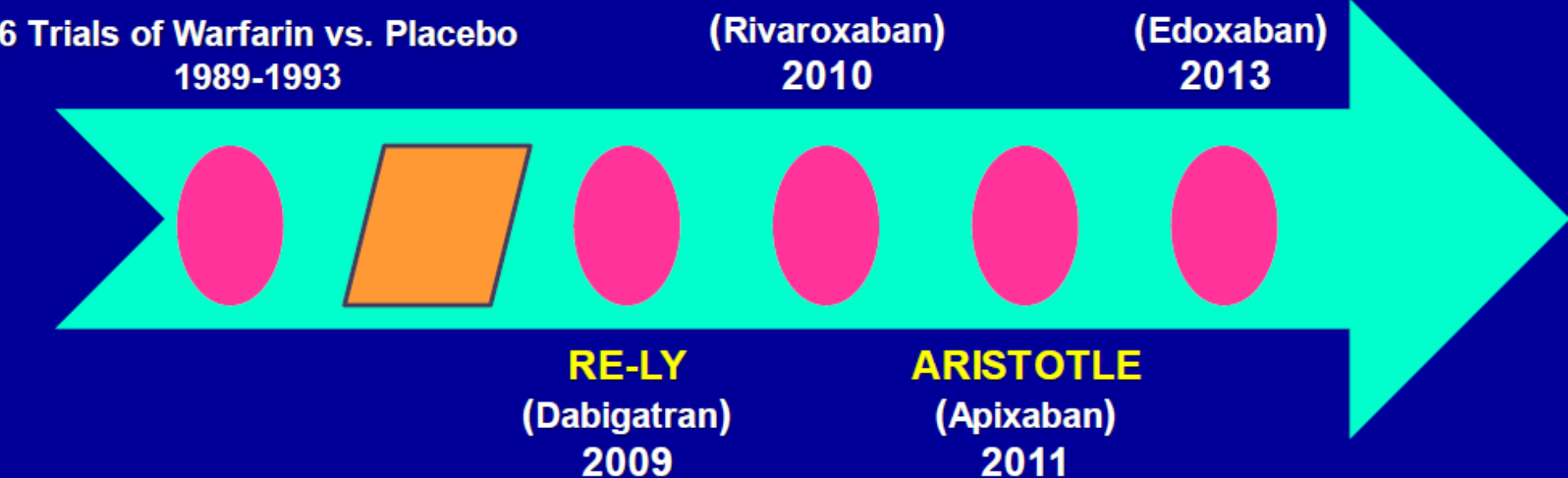
6 Trials of Warfarin vs. Placebo
1989-1993

ROCKET AF
(Rivaroxaban)
2010

ENGAGE AF-TIMI 48
(Edoxaban)
2013

RE-LY
(Dabigatran)
2009

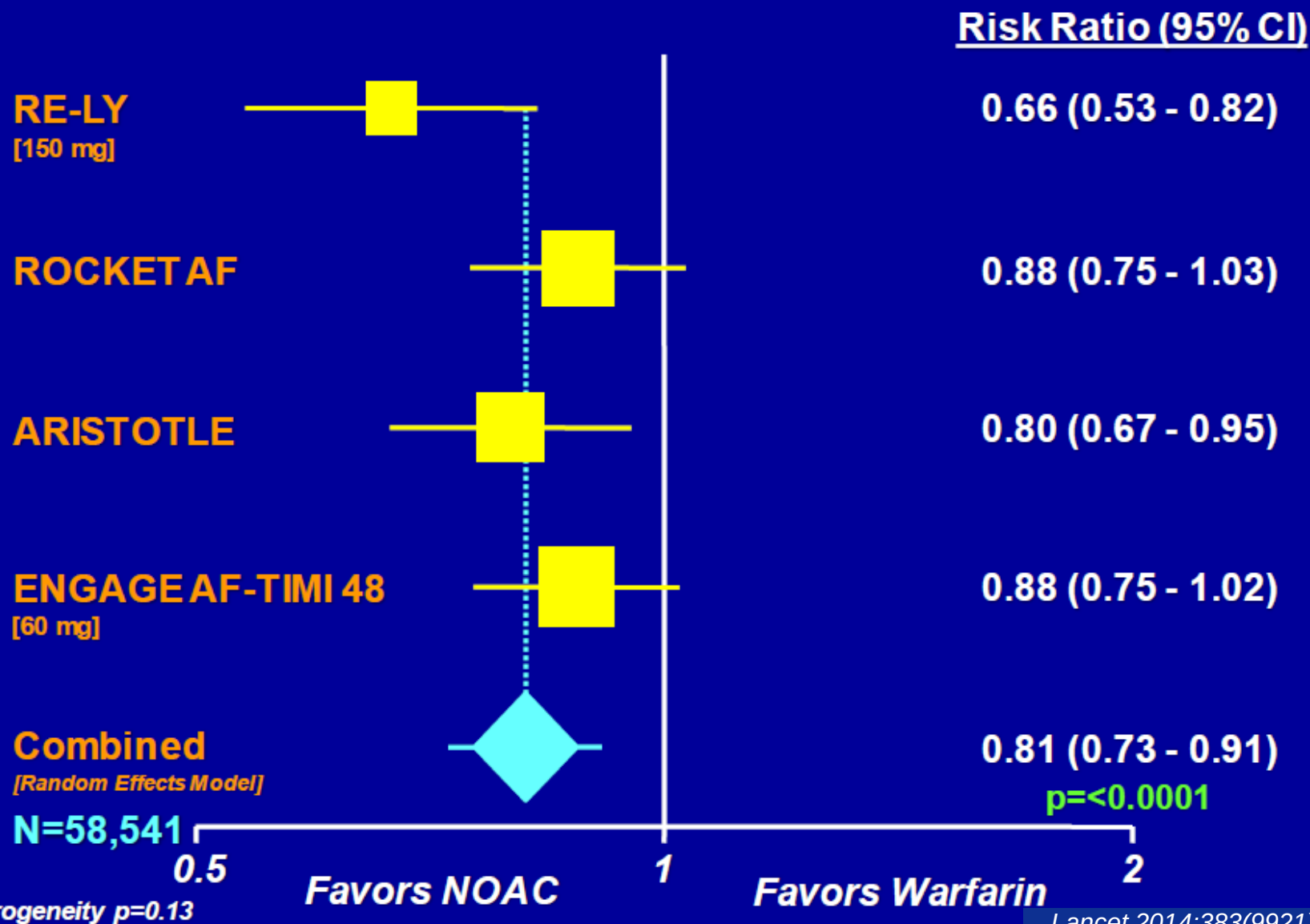
ARISTOTLE
(Apixaban)
2011



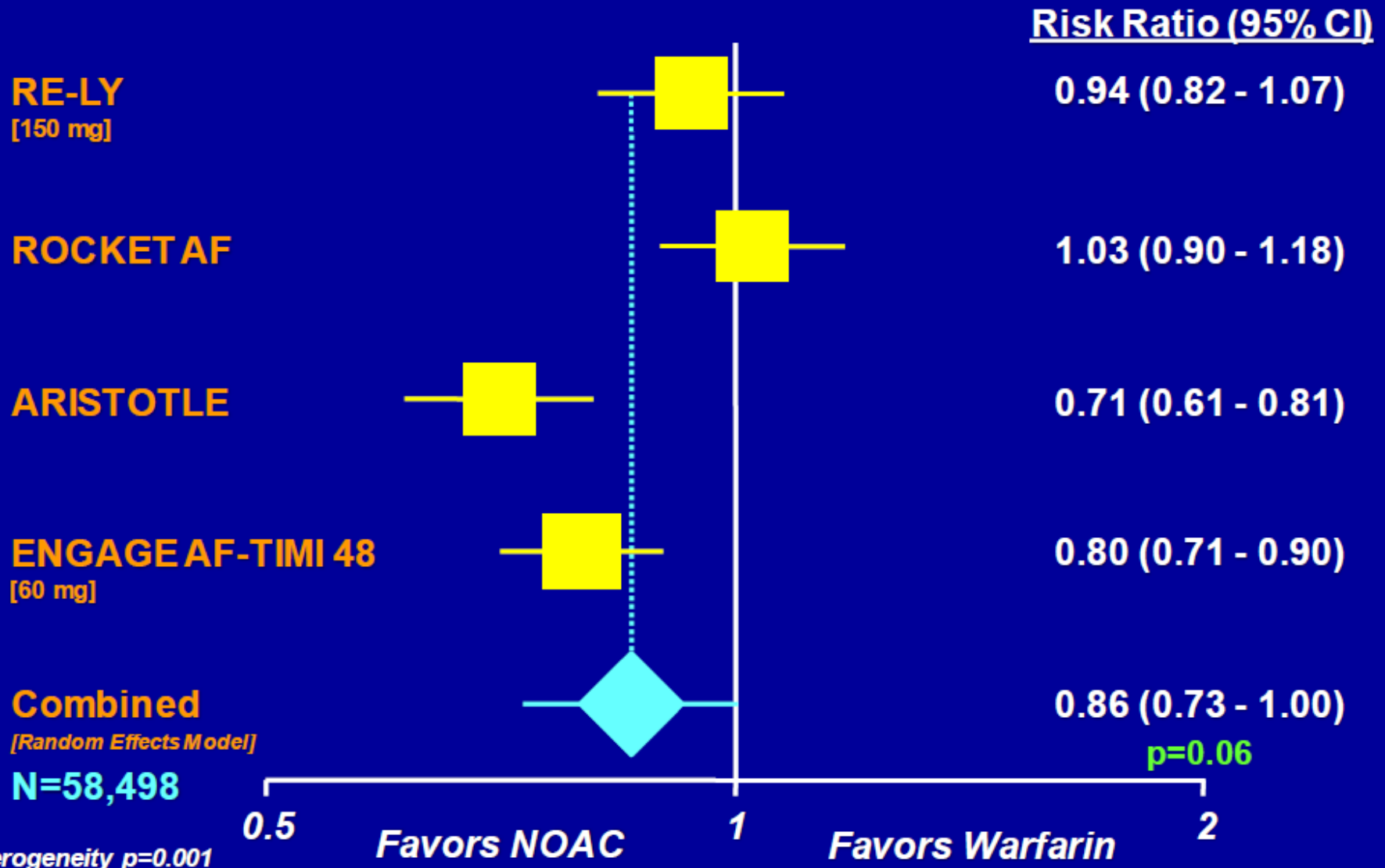
Características de los ensayos clínicos de los NACO

Fármaco	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Rivaroxabán	Apixabán
Ensayo clínico	RE-LY	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Número	18.113	18.113	14.266	18.206
Edad (años)	71,4 ± 8,6	71,5 ± 8,8	73 (65-78)	73 (65-78)
Diseño	PROBE	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Evento previo	20 %	20 %	55 %	19 %
CHADS ₂	2,2	2,2	3,5	2,1
TRT	64%	64%	55%	62%
Seguimiento	2 años	2 años	1,8 años	1,8 años
AVK NAIVE	50%	38%	43%	40%

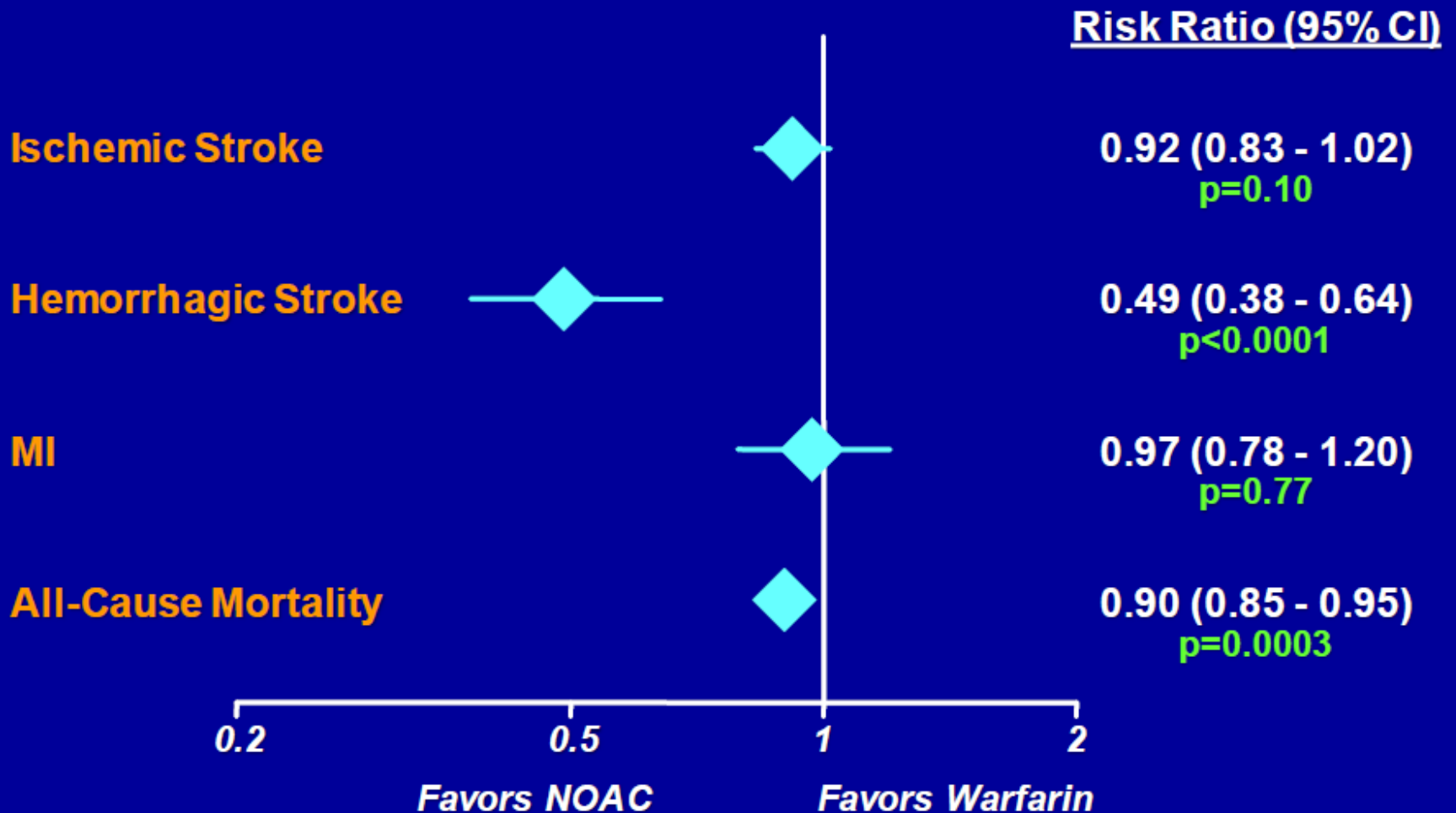
All NOACS: Stroke or SEE



All NOACS: Major Bleeding

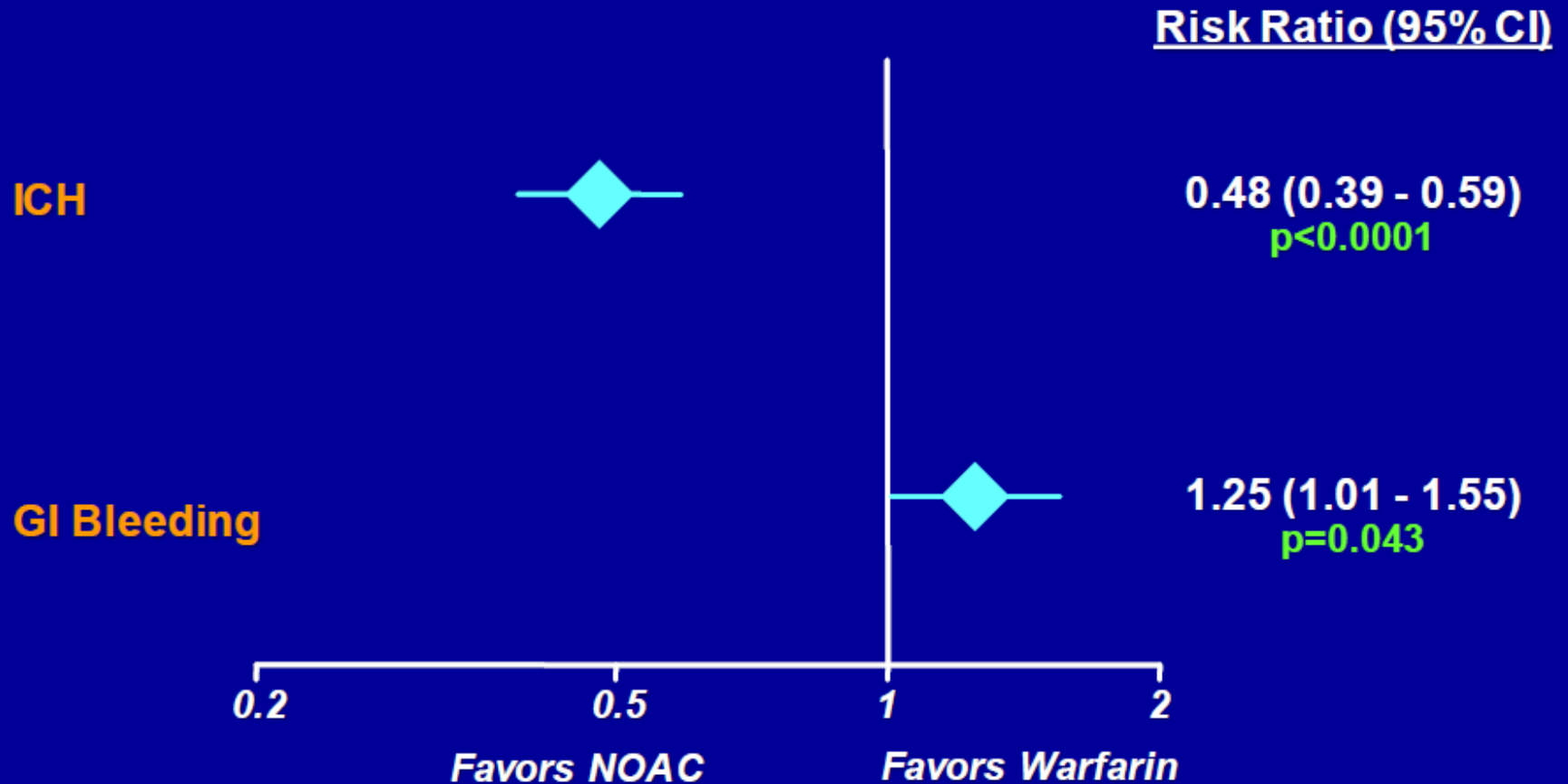


Secondary Efficacy Outcomes



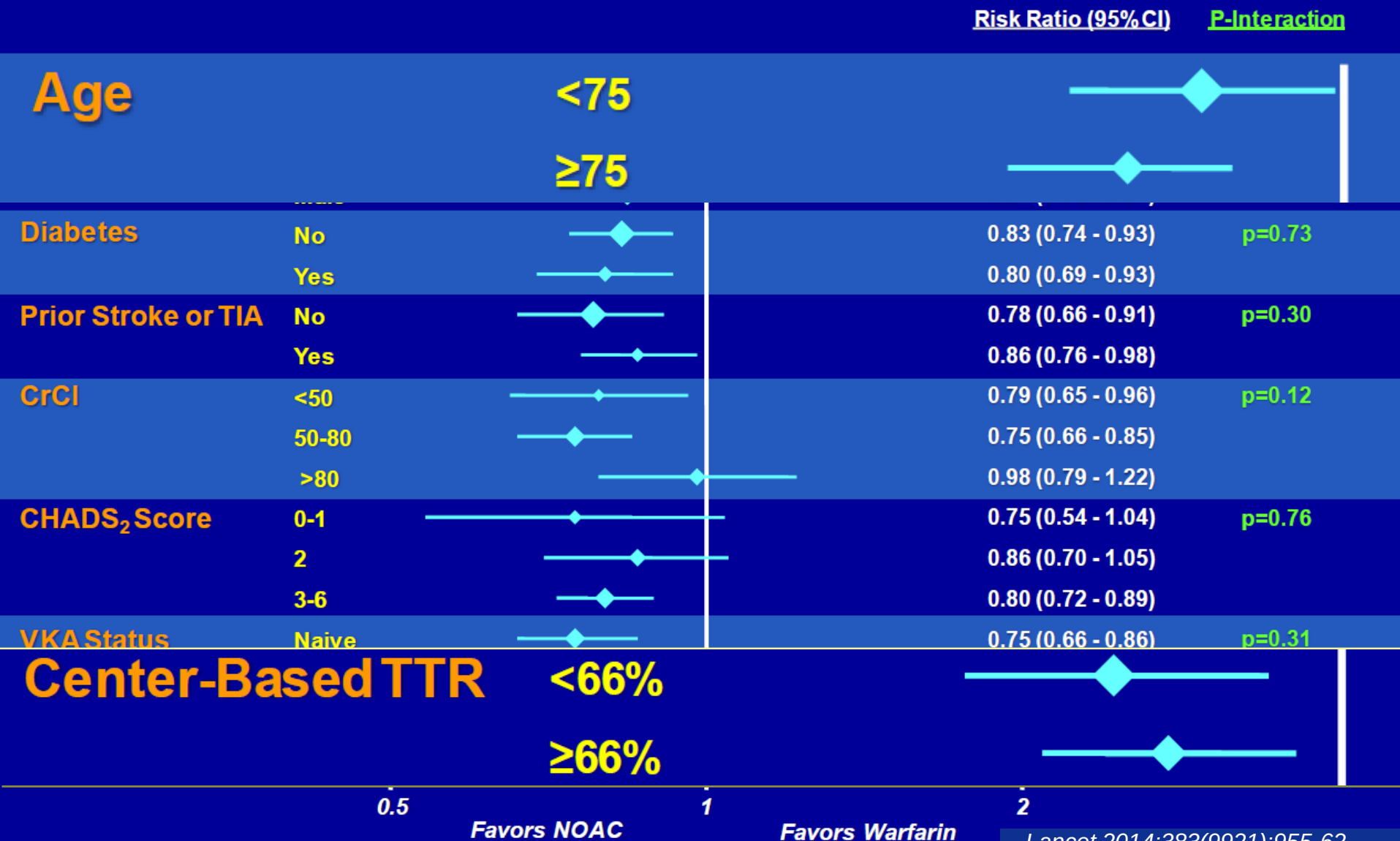
Heterogeneity p=NS for all outcomes

Secondary Safety Outcomes

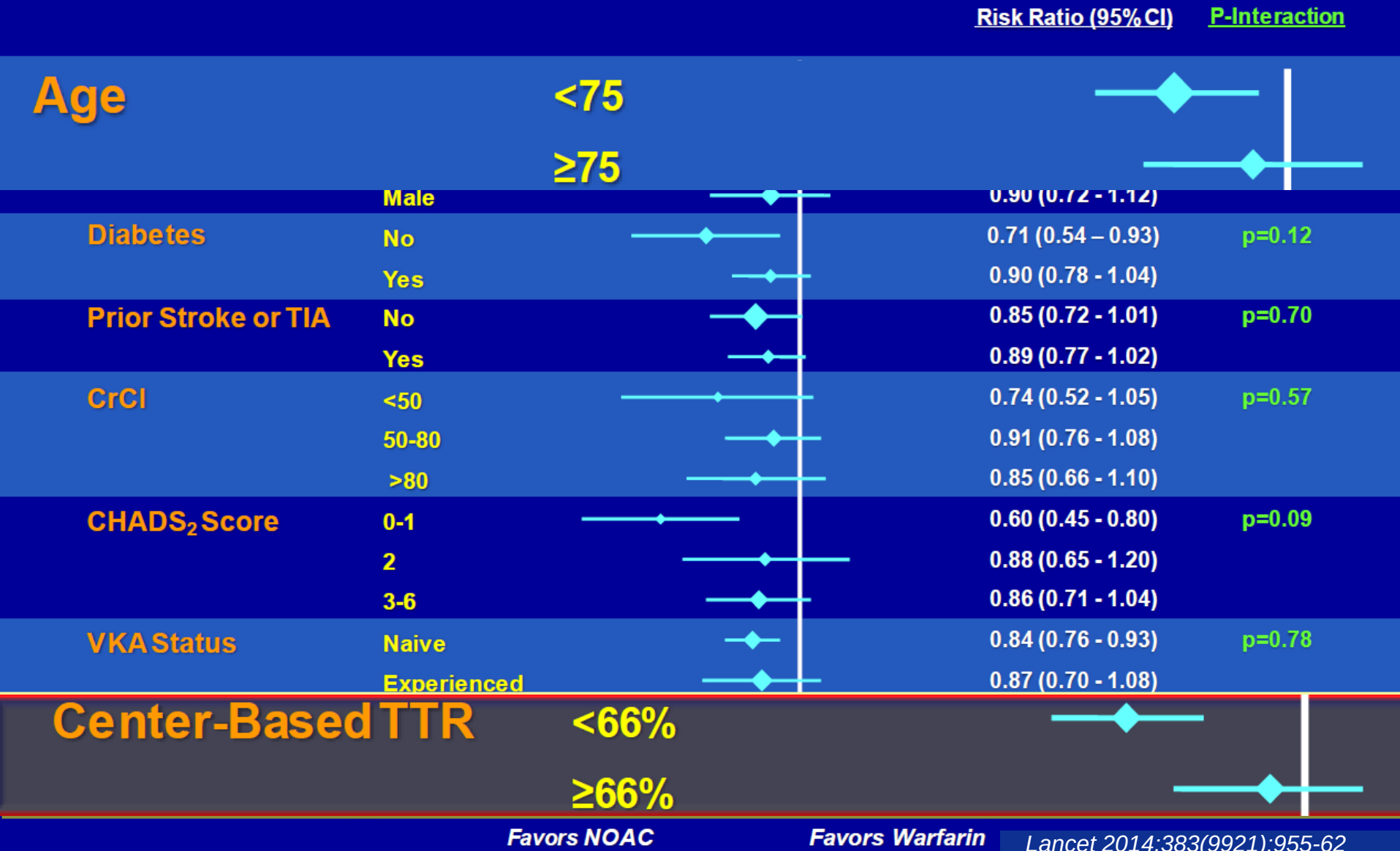


Heterogeneity
ICH, $p = 0.22$
GI Bleeding, $p = 0.009$

Subgroups: Stroke or SEE



Subgroups: Major Bleeding



Anticoagulation - NOACs

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF - NOACs

Recommendations	Class	Level
When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended.	I	B
Where OAC is recommended, one of the NOACs either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)^d ... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.	IIa	A



Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [34], calculado por el método de Rosendaal [35]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer

7. ¿NACO o Antivitamina-K en ETEV?

NOAC VTE Treatment Trials

Dabigatran

- RE-COVER
- RE-COVER II
- RE-MEDY
- RE-SONATE

Apixaban

- AMPLIFY
- AMPLIFY-EXT

Rivaroxaban

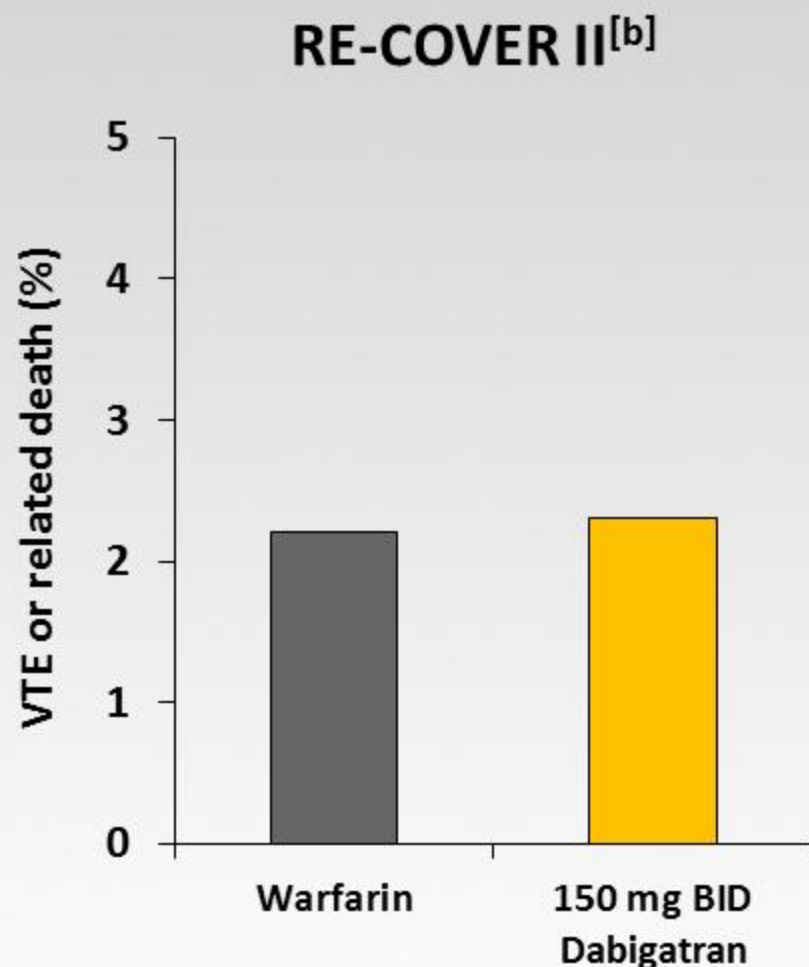
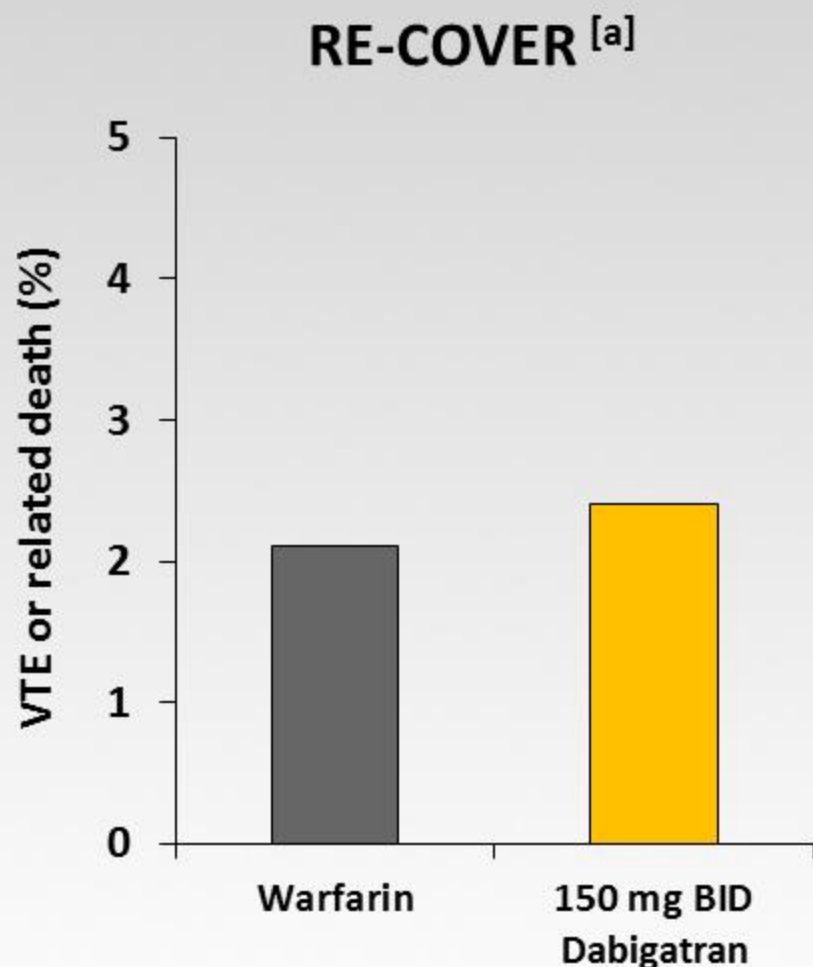
- EINSTEIN DVT
- EINSTEIN PE
- EINSTEIN Extension

Edoxaban

- HOKUSAI-VTE



Efficacy of Dabigatran for the Prevention of VTE or Related Death

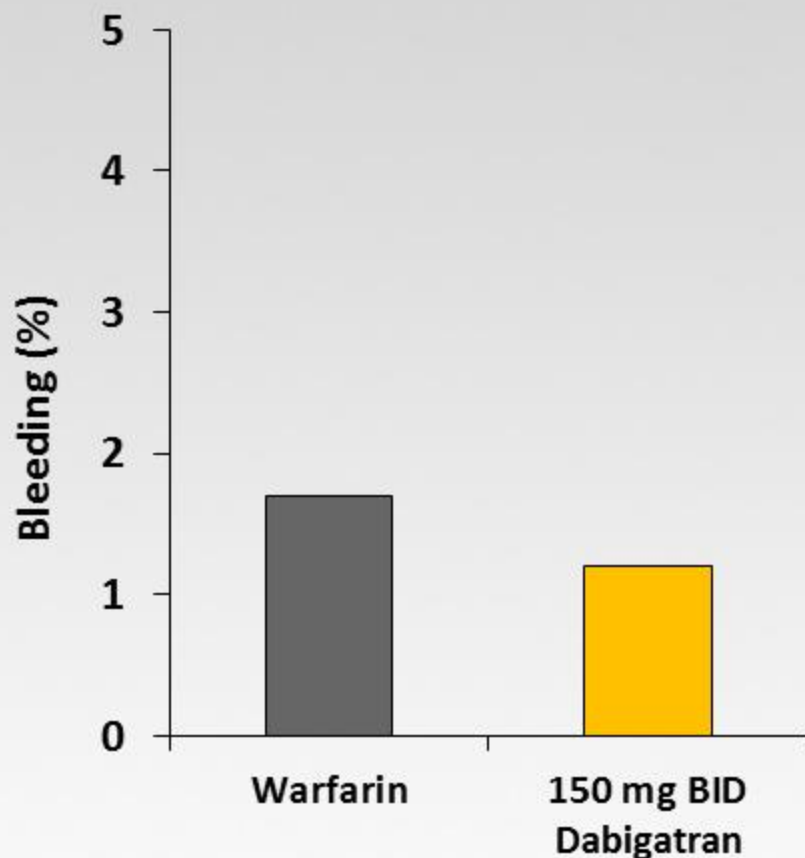


a. Schulman S, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.

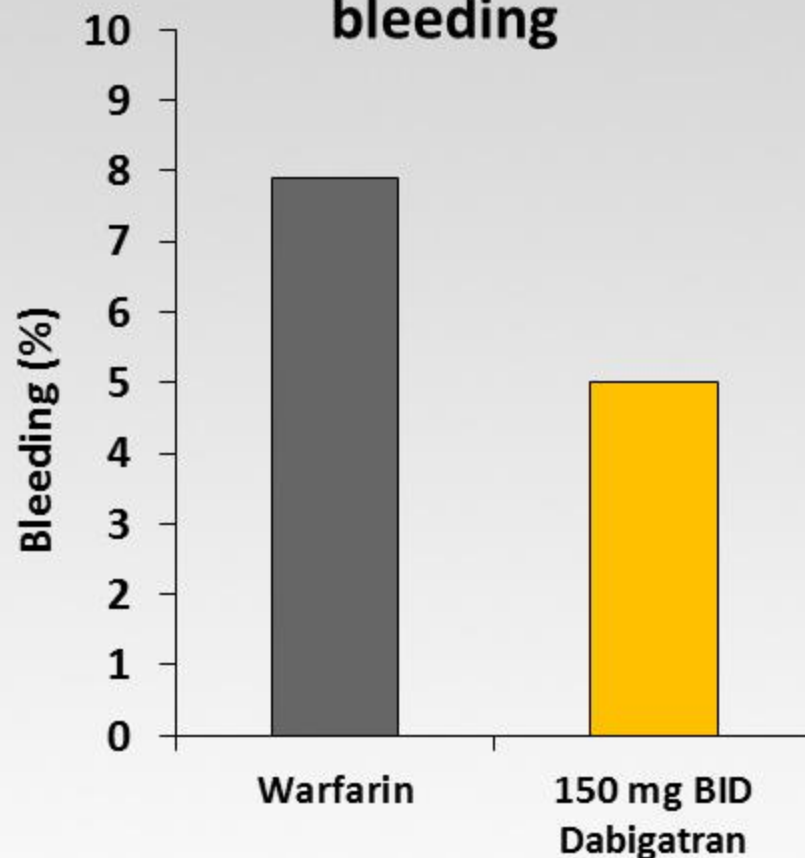
b. Schulman S, et al. *Circulation*. 2014;129:764-772.

RE-COVER II: Major Bleeding and CRNM Bleeding

Major bleeding



Major and CRNM bleeding



Intracranial bleeding: 2/1279 for dabigatran, 6/1289 for warfarin



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 April 2014
EMA/252976/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (post authorisation)

Pradaxa Positive opinion dabigatran etexilate

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults.

**8. ¿Son seguros-eficaces los
NACO en la vida real?**

Los NACO en la práctica real

Estudio RELY-ABLE: extensión de 2,3 años del estudio RE-LY

Event	Dabigatran 150 mg (%/y)	Dabigatran 110 mg (%/y)	HR (95%CI)
Stroke/systemic embolism	1.46	1.60	0.91 (0.69-1.20)
Major bleed	3.74	2.99	1.26 (1.04-1.53)
Intracranial bleed	0.33	0.25	1.31 (0.68-2.51)
Death	3.02	3.10	0.97(0.80-1.19)

Los NACO en la práctica real

- No se dispone aún de suficiente experiencia
- Dabigatrán es el que más experiencia acumula

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed
Datos de la FDA Database, October 2010 through December 2011.*

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>	No. of Patients	No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

Publicado en NEJM 25 marzo 2013

Los NACO en la práctica real

Dabigatrán (13/05/2014)

FDA (Medicare). 134.000 pacientes. Dosis de 75 y 150 mg

≥ 65 años

	Incidencia 1000 pers/año		HR (IC del 95%)
	Pradaxa (dabigatrán)	Warfarina	
Ictus isquémico	11,3	13,9.	0,80 (0,67-0,96)
Hemorragia Intracraneal	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)
Hemorragia GI mayor	34,2	26,5	1,28 (1,14-1.44)
IAM	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)
Mortalidad	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)

Conclusiones FA-NACO

- Su prevalencia es muy elevada. Hospitalización > 30%
- Un porcentaje relevante no están anticoagulados
- La antiagregación tiene un papel muy limitado
- Son pacientes de edad elevada con comorbilidades polimedicados y alto riesgo embólico y hemorrágico
- La escala que se ha de utilizar es la CHADSVASC
- FANV en válvula nativa se debe limitar a estenosis o reparación mitral
- Es crucial adoptar medidas que permitan acceder fácilmente a los controles de INR
- Los NACO suponen una alternativa segura y eficaz a los AVK que debe considerarse en nuestros pacientes
- La experiencia en la vida real con NACO (dabigatrán) es claramente positiva

**Tengo la espalda
destrozada de llevar
las guías clínicas**



© FRAN