

# EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL TRATAMIENTO CON NACOS EN EL ENTORNO DE LA FA



PRESENTADO POR:  
EMILIO CASARIEGO VALES



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 12

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Thiele, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators\*

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 15, 2011 VOL. 365 NO. 21

## Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., and the APELLA Steering Committee and Investigators\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## EDITORIALS



### Can We Rely on RE-LY?

Brian F. Gage, M.D.

## EDITORIAL



### Therapeutic Potential of Oral Factor Xa Inhibitors

Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 8, 2011 VOL. 365 NO. 10

## Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS CME

## ORIGINAL ARTICLE

### Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiko Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirail P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D. for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators  
N Engl J Med 2013; 369:2093-2104 | November 28, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1310907

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Perspective

OCTOBER 27, 2011

### Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation — Regulatory Considerations

Thomas R. Fleming, Ph.D., and Scott S. Emerson, M.D., Ph.D.

## EDITORIALS



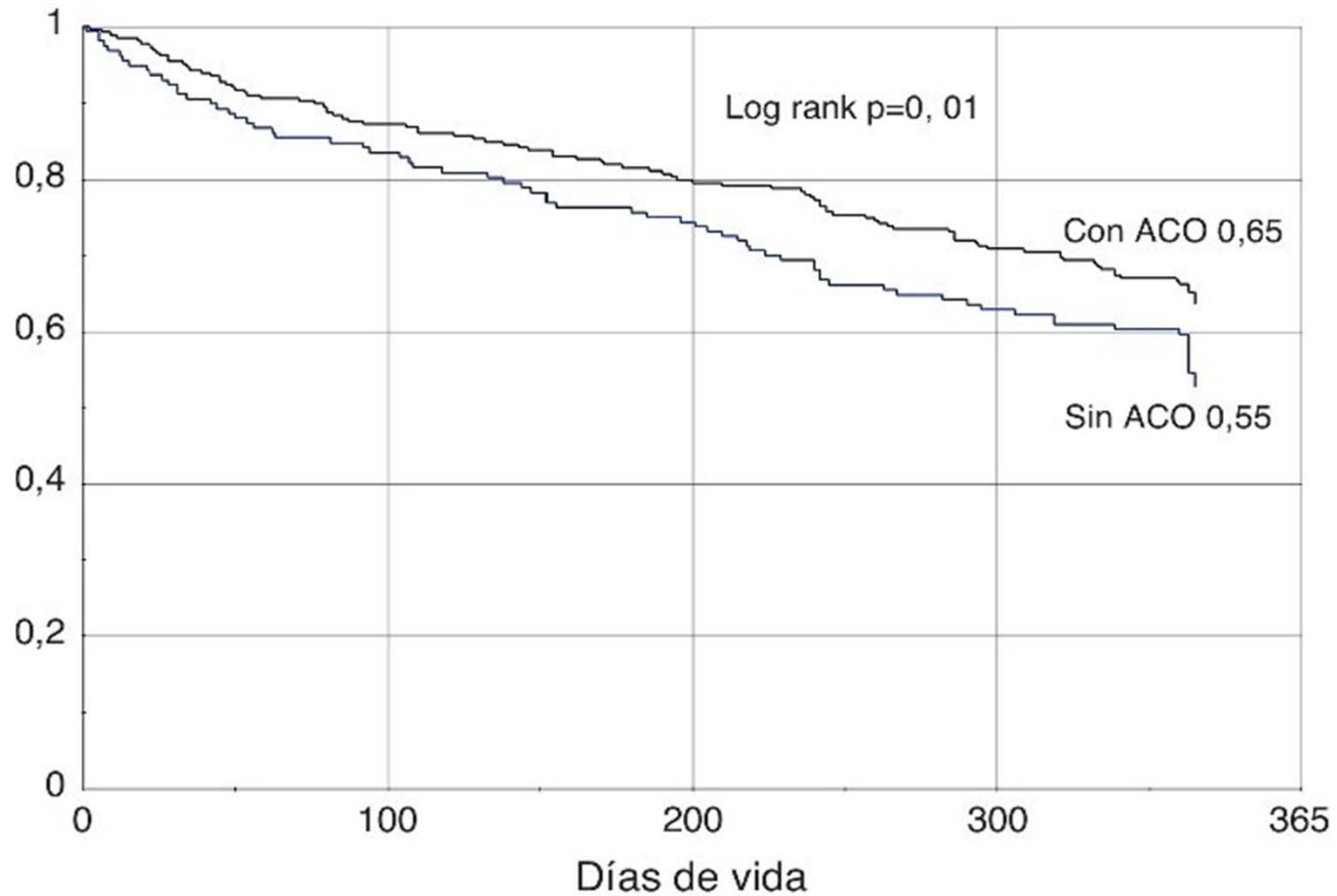
### New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation

Gregory J. del Zoppo, M.D., and Misha Eliasziw, Ph.D.



MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
LUCUS AUGUSTI

# SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON FA SEGÚN RECIBAN, O NO, ACOs



Díez Manglano J et al. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:97-103

# TRATAMIENTO CON ACOs EN PACIENTES CON FA EN LA VIDA REAL

- Resultados de estudios realizados en España en los últimos años:
  - Bertomeu, V (2011): 62%
  - López-Soto, A (2012): 54%
  - Díez Manglano, J (2013): 65%
  
- Resultado de 98 estudios a nivel mundial (Ogilvie IM, 2010): Si CHADS2 > 2, en 7 de 9 estudios: < 70%
  
- Causas de infrautilización: Dependientes de las características del paciente pero también de las características del médico

# ¿CÓMO SE USAN HOY EL DÍA LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS?

	CHADS2=0	C-VASc=0	CHADS2=1	C-VASc=1	CHADS2≥2	C-VASc≥2
NADA	19,2	26,2	16	18,8	12,7	13,3
ANTI-AG	31,9	27,9	23,2	25,9	19,3	20,2
ANTI-COA	46,8	44,3	51,6	47	57	56,2
AMBOS	2,1	1,6	9,2	8,3	11	10,3

Datos en %

*p=ns*

“En definitiva, en España el tratamiento para la prevención de **las complicaciones tromboembólicas no se utiliza de manera adecuada, y** su prescripción parece ser independiente de la escala de estratificación de riesgo que se emplee.”

# TRATAMIENTO CON ACOs EN PACIENTES CON FA EN LA VIDA REAL

	Nº PACIENTES	SIN TRATAMIENTO	SOLO ANTIAGREGANTES	NUEVOS ACO
Lyp GI, 2014 EORP-AF	3600	4,8%		7,7%
Lyp GI, 2013 EORP-AF	3600	3,6%		8,4
Kirchhof F, 2014 PREFER	7243	6,5%	11,2%	6,1%
Volterrini M, 2013 ISPAF	2406	22%		
Fosbol EL, 2013 ORBIT-AF	10096	23%		
Brandes A, 2013 Danish Survey	1743	15%	18,7%	
Barrios V, 2014 VAL-FAAP	3287	17,7%	24,7%	

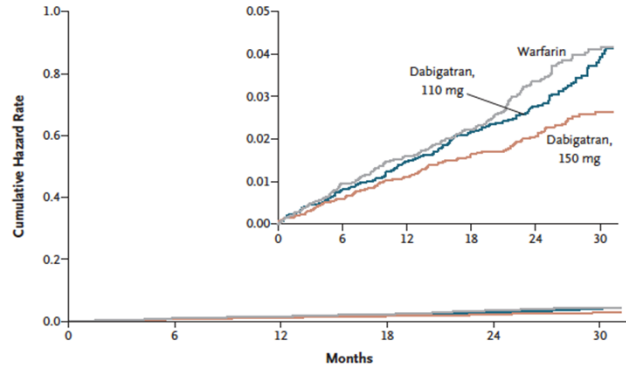


# TRATAMIENTO CON ACOs EN PACIENTES CON FA EN LA VIDA REAL

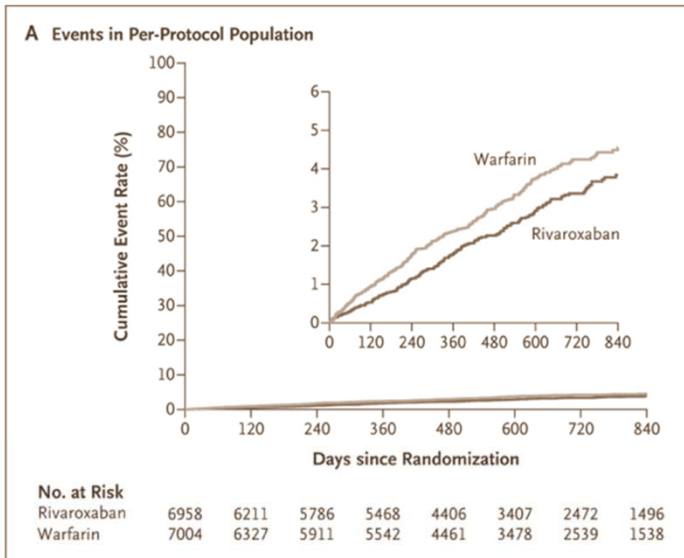
- En el conjunto de pacientes con FA, el porcentaje de los no tratados es muy elevado y no se ha reducido en los últimos años.
- El reemplazamiento por ACOs en los casos mal controlados con warfarina se cifra en un 20%.

*Veltkamp R. Stroke 2014; 45:2151–2153*

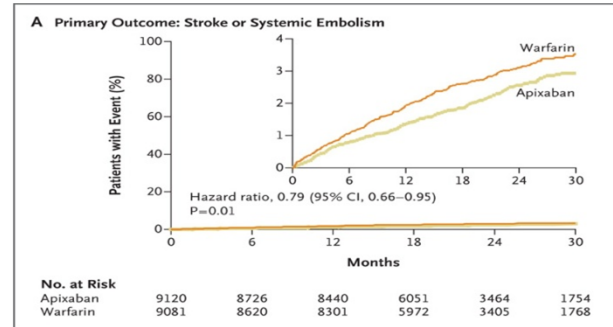




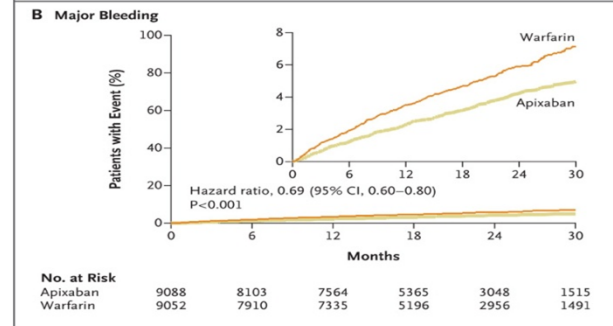
No. at Risk						
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429



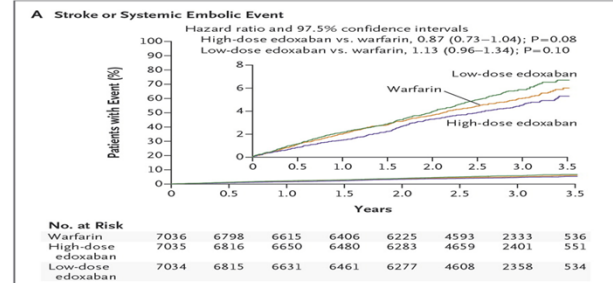
No. at Risk								
Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538



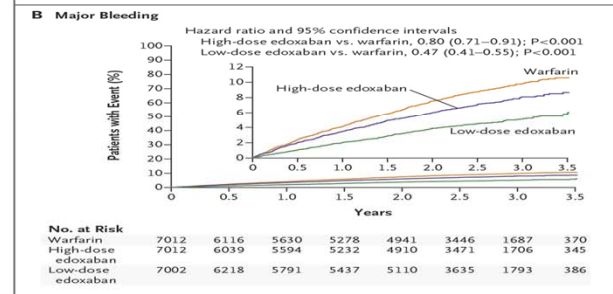
No. at Risk						
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768



No. at Risk						
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491



No. at Risk								
Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534



No. at Risk								
Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386



# METAANALISIS EFICACIA

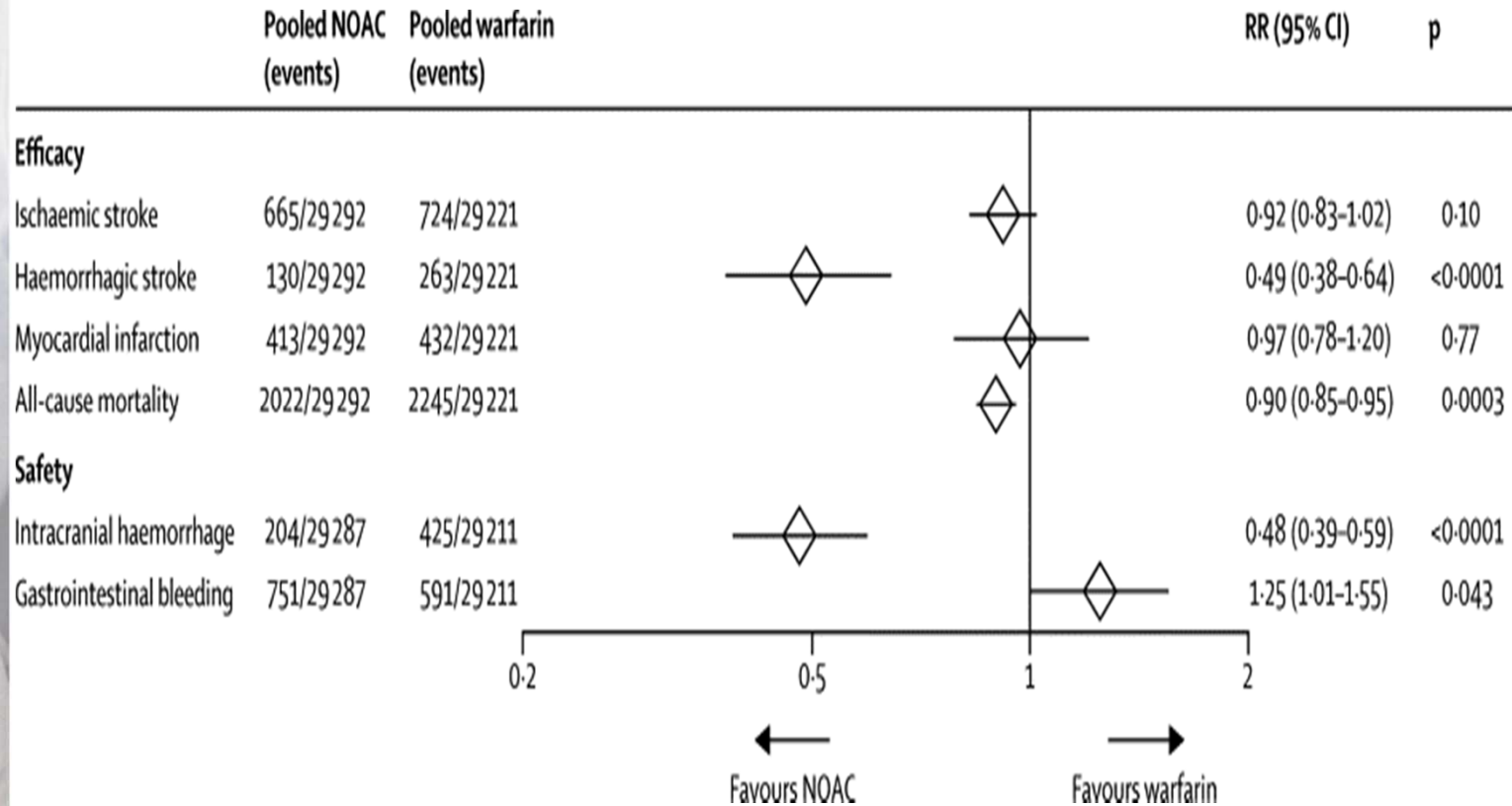
- Reducción del RR hasta de un 22% de sufrir un ictus o embolismo sistémico ( Miller CS. Am J Cardiol, 2012)
- Si el paciente ha tenido un ictus previo, la reducción del riesgo es del 14%. ( Ntaios G. Stroke, 2012)
- Reducción significativa de la mortalidad vascular, por cualquier causa, o de un ictus hemorrágico ( Capodano D. Int J Cardiol, 2013)



# METAANALISIS SEGURIDAD

- Reducción del RR hasta de un 49% de sufrir un ictus hemorrágico ( Miller CS, Am J Cardiol, 2012)
- Si el paciente ha tenido un ictus previo, la reducción del riesgo es del 58%. ( Ntaios G. Stroke, 2012).
- No está tan clara la reducción del riesgo de sangrado en el conjunto de otros niveles.

# METAANALISIS SEGURIDAD



Ruff CT et al. Lancet 2013 Dec 3. pii: S0140-6736(13)62343-0

# RESÚMEN

## METAANÁLISIS

- Desde enero de 2014 se han publicado un total de 35 metaanálisis.
- Con respecto a su eficacia: El uso de NACOs se asoció a una disminución significativa de ictus, hemorragia intracraneal y mortalidad.
- Con respecto a su seguridad: El uso de NACO mostró el mismo riesgo de sangrado grave que warfarina pero con un incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

*Sardar P JAGs, 2014*  
*Ruff CT, Lancet, 2013*  
*Salazar CA, Cochrane Database Syst Rev*  
*Fauchier L, Am J Med, 2014*  
*Lega JC PLoS One, 2014*



# INSUFICIENCIA RENAL Y FA

- Existe una evidente relación bidireccional entre ambos problemas
  - Existen factores de riesgo coincidentes
  - El diagnóstico de FA en un paciente con IRC anuncia un rápido deterioro de la función renal.
  - El deterioro del filtrado glomerular ( $> 25\%$  en 6 meses) se asocia a un mayor riesgo de ictus
- Existe un incremento apreciable del riesgo de sangrado



# INSUFICIENCIA RENAL Y FA

- Grado de disfunción renal
  - AclCr > 30, incluidos en los ensayos clínicos
  - AclCr > 15, Edoxaban ( estudios PK), Apixaban y Rivaroxaban ajuste de dosis
- Control periódico Acl
  - Ajuste de dosis
  - Cambio a warfarina



# ¿ CÚAL ES EL PAPEL DE LOS ANTIAGREGANTES HOY EN DÍA ?

- [Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: aspirin is rarely the right choice.](#)

Sabir IN, Matthews GD, Huang CL. Postgrad Med J. 2013 Feb 18.

- [Antiplatelet therapy in prevention of cardio- and venous thromboembolic events](#)

Steinhubl SR, Hylek EM, Smyth SS. J Thromb Thrombolysis. 2013 Nov 13.

*.... antiplatelet agents remain an option of last resort only when warfarin with adequate dose adjustment and new oral anticoagulants are not options.*



# ¿ CÚAL ES EL PAPEL DE LOS ANTIAGREGANTES HOY EN DÍA ?

- [Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation \(ORBIT-AF\) Registry.](#)

**Steinberg BA**, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC; ORBIT-AF Investigators and Patients. *Circulation*. 2013 ;128:721-8.

*Patients with AF receiving OAC are often treated with concomitant ASA, even when they do not have cardiovascular disease. Use of OAC+ASA was associated with significantly increased risk for bleeding, emphasizing the need to carefully determine if and when the benefits of concomitant ASA outweigh the risks in AF patients already on OAC.*



# IMPACTO ECONÓMICO

- Los costes directos del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la Vitamina K dependen mayoritariamente de los gastos de monitorización.
- La monitorización exitosa se correlaciona inversamente con los costes directos

# ASPECTOS CLINICOS QUE REQUIEREN NUEVAS EVIDENCIAS

- La infrautilización de la anticoagulación en pacientes con FA no valvular es elevada en España. Sin embargo no se conocen en profundidad las razones que lo justifican
- ¿ Cual es la infrautilización de los nuevos ACOs?

# ASPECTOS CLINICOS QUE REQUIEREN NUEVAS EVIDENCIAS

- ¿Cual es la causa de la disociación del riesgo de sangrado intracerebral y sangrado sistémico en pacientes tratados con ACOs con respecto a los tratados con warfarina?
- Conocer un hecho como éste permitiría el desarrollo futuro de fármacos más seguros



# ASPECTOS CLINICOS QUE REQUIEREN NUEVAS EVIDENCIAS

- El conocimiento de cómo usar estos fármacos en otras situaciones clínicamente muy relevantes es todavía muy limitado.
- Un ejemplo evidente es el fracaso, hasta la fecha, de su uso en pacientes con válvulas protésicas. ¿Cómo hacerlo?



# ASPECTOS CLINICOS QUE REQUIEREN NUEVAS EVIDENCIAS

- En aproximadamente el 30% de los pacientes con ictus isquémico, su origen sigue siendo desconocido a pesar de un amplio estudio. Hemos de tener en cuenta que el estudio CRYSTAL AF sugiere la presencia de fibrilación auricular paroxística en el 10-30% de los pacientes con ictus de origen incierto.
- Como hacer la prevención secundaria?



MUCHAS GRACIAS



MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
LUCUS AUGUSTI





## ¿ CUAL ES AL MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR EN ALGUNAS SITUACIONES ESPECIALES?

### A. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:

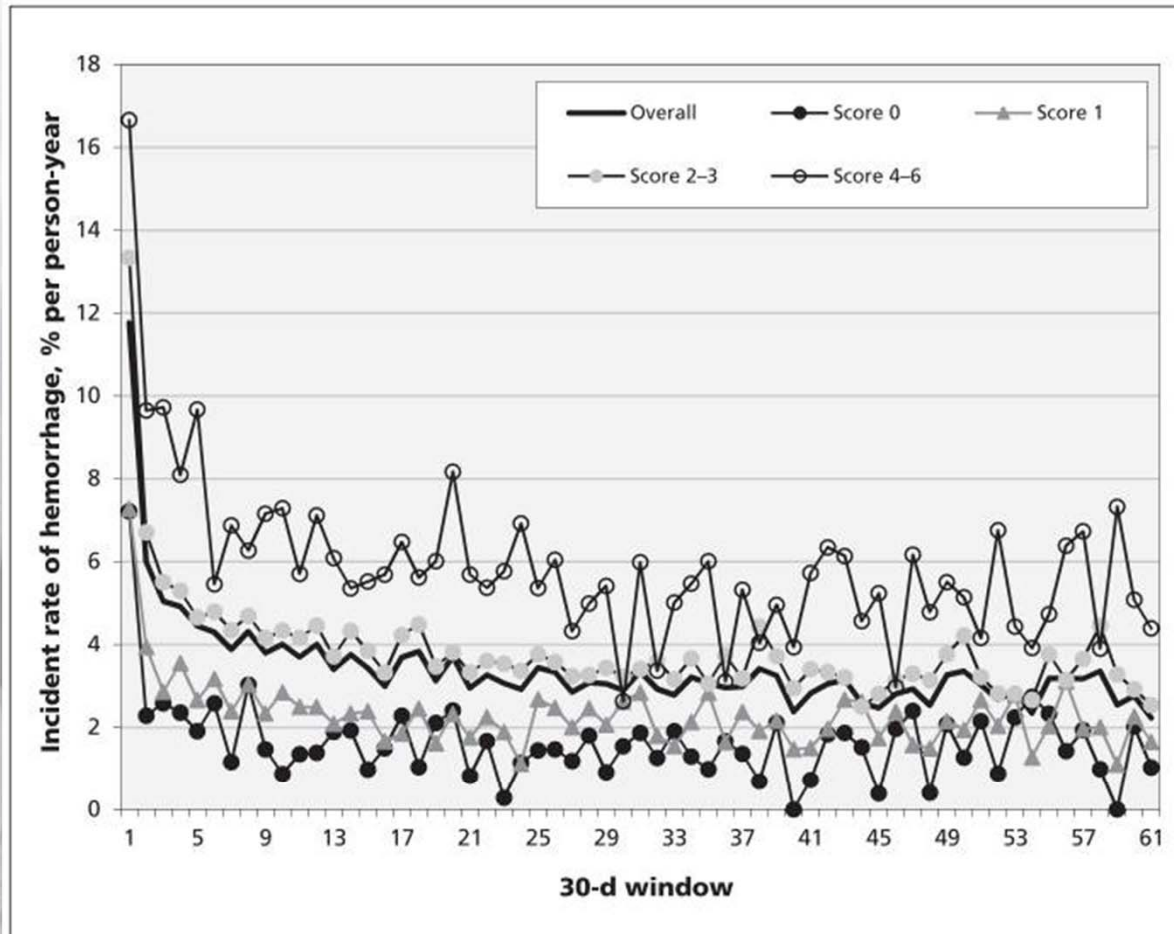
**A.1. ESTABLE:** Asociar antiagregantes al tratamiento anticoagulante no se asocia a una reducción del riesgo de eventos pero si a un incremento del riesgo de sangrado (Lamberts M. Circulation 2014).

**A.2. S. CORONARIO AGUDO:** Discusión abierta (Maier B. Cardiol J, 2014; Seivani Y. Clin Res Cardiol, 2013; Fosbol El. Am Heart J, 2013).

### B. RIESGO DE SANGRADO DIGESTIVO:

**B.1. RIESGO DE SANGRADO:** Los pacientes tratados con Dabigatran tienen un leve incremento del riesgo de sangrado digestivo con respecto a Warfarina ( Bloom BJ. Am J Cardiol, 2013).

**B.2. CONTROL:** Los pacientes con episodios severos de sangrado digestivo tienen menor mortalidad que los tratados con Warfarina ( OR a 30 días 0.66: IC 95% 044-1) ( Majeed A. Circulation 2013).



➤ Canadá, 1997-2008

➤ 125.195 pacientes

➤ Media 5 años de seguimiento

➤ Tasa hemorragia 3,8% persona-año

➤ Tasa en primeros 30 días en CHADS2>3 16,7% persona-año



MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
LUCUS AUGUSTI  
➤ 8,7% ingresaron por hemorragias