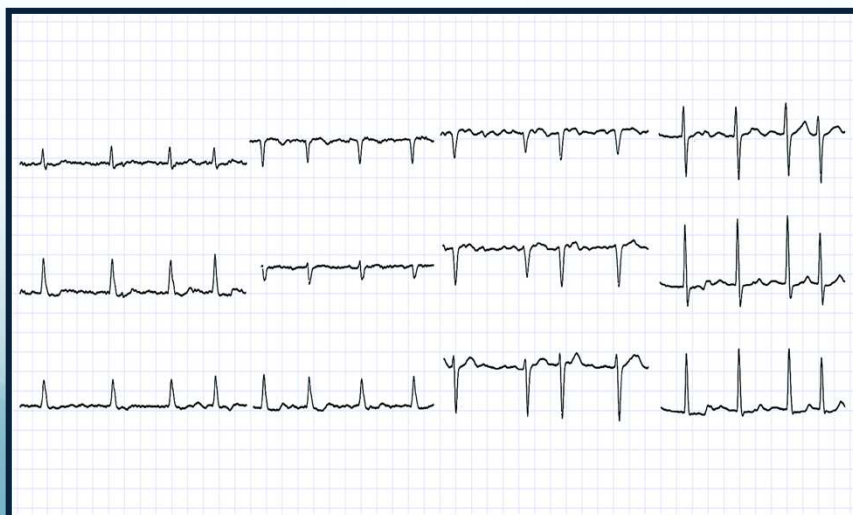




## **XIV** Reunión de Jefes de Servicio y Unidad de Medicina Interna



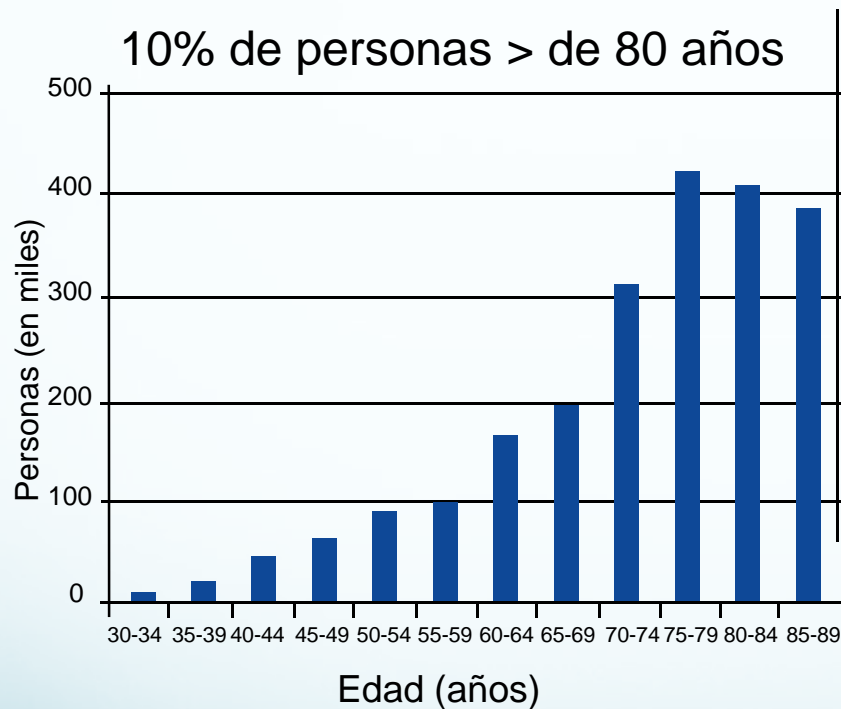
# La prevalencia de FA aumenta con la edad

La FA es el trastorno más frecuente del ritmo cardíaco

Afecta al:

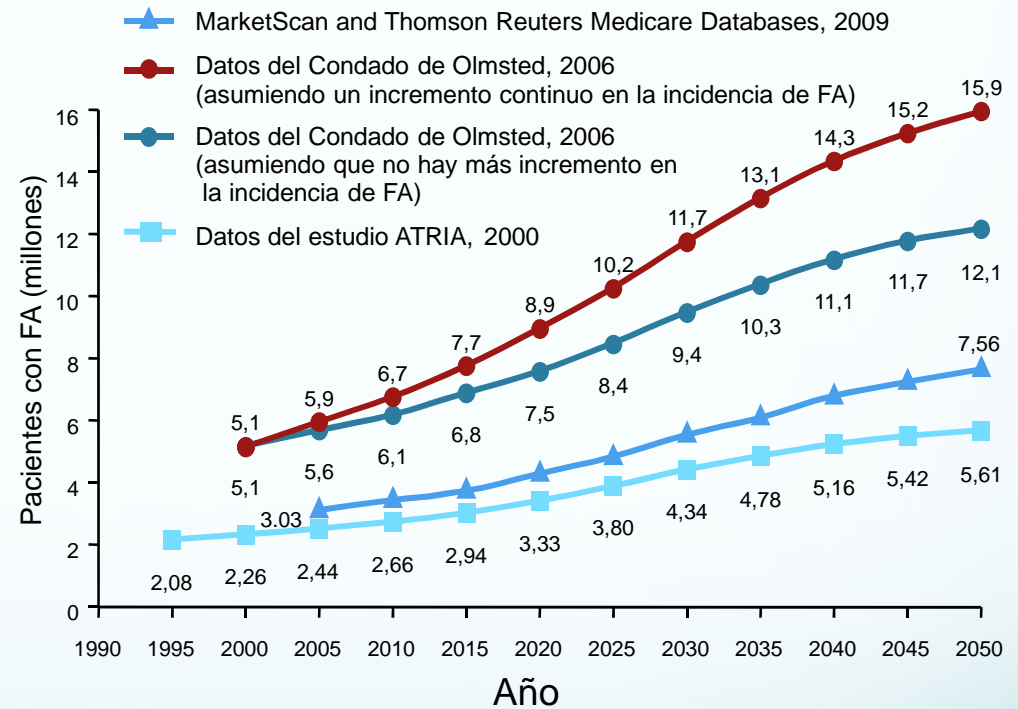
1,5%-2% de la población general

10% de personas > de 80 años



Fuster V, et al. Circulation 2011;123:e269-367.

Proyección del número de pacientes con fibrilación auricular (FA) hasta 2050



Go AS, et al. JAMA 2001;285(18):2370-5.

Miyasaka Y, et al. Circulation 2006;114:119-25.

Naccarelli GV, et al. Am J Cardiol 2009;104(11):1534-9.

**Prevalencia FA: 3.0%** (3.4% in varones y 2.6% in mujeres).

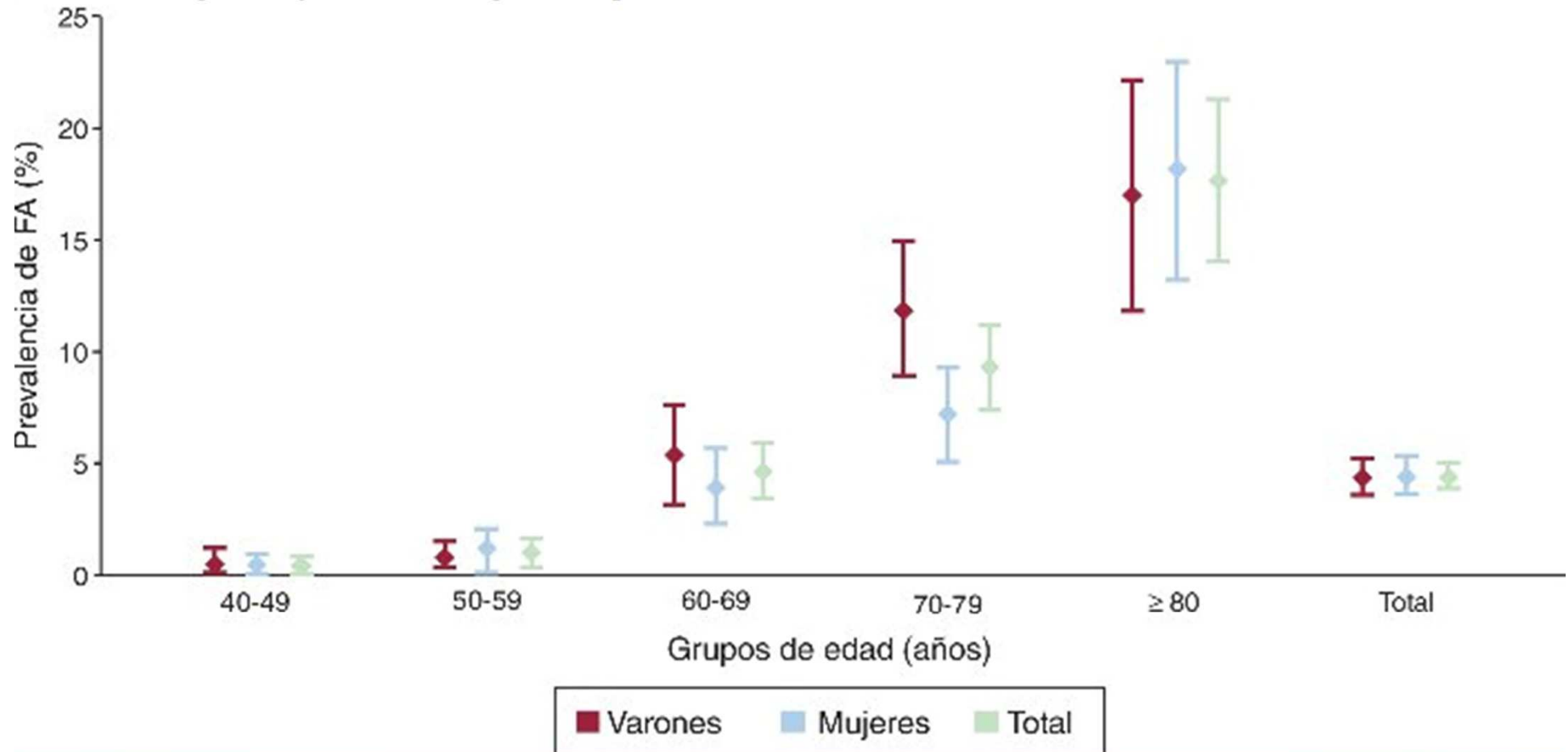
**16.8% en mayores de 75 años**

**21.9% en mayores de 85 años**

Norberg J, et al. Clinical Epidemiology, 01/25/2014

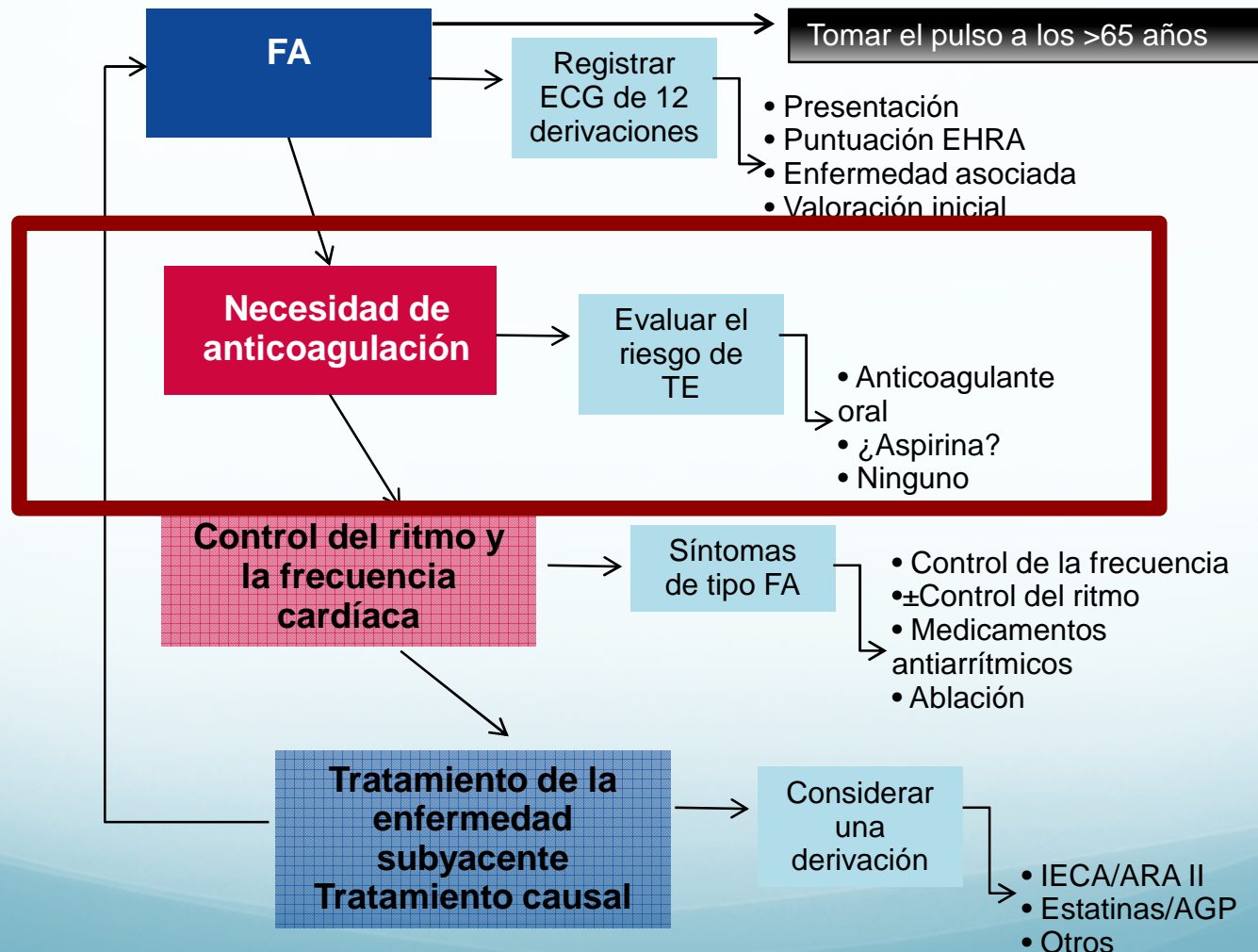
## Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE

Juan José Gómez-Doblas<sup>a,\*</sup>, Javier Muñiz<sup>b</sup>, Joaquín J. Alonso Martín<sup>c</sup>, Gustavo Rodríguez-Roca<sup>d</sup>, José María Lobos<sup>e</sup>, Paula Awamleh<sup>c</sup>, Gaietà Permanyer-Miralda<sup>f</sup>, Francisco Javier Chorro<sup>g</sup>, Manuel Anguita<sup>h</sup> y Eulalia Roig<sup>i</sup>, en representación de los colaboradores del estudio OFRECE<sup>◇</sup>



# ¿Cómo tratar al paciente con fibrilación auricular?

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



# ¿Cómo tratar al paciente con fibrilación auricular?

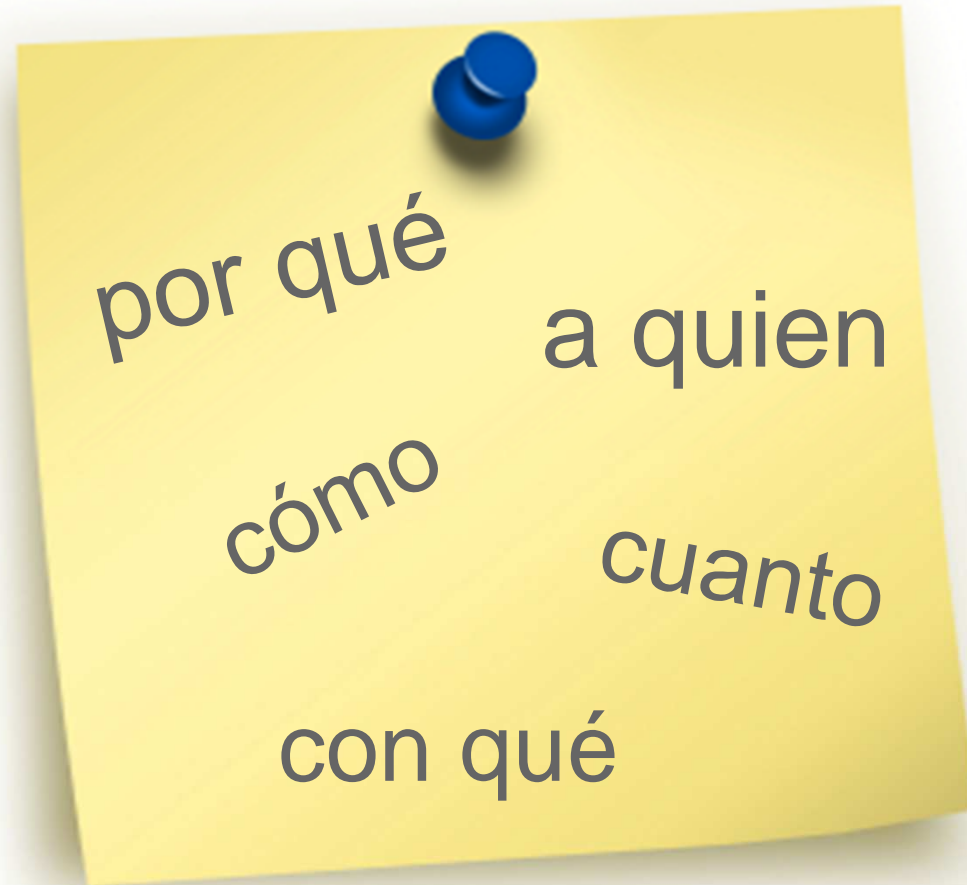
## Prevención ictus

### Farmacológico

- Anti Vit K
- Aspirina
- AAS + clopidogrel
- Dabigatran
- Ribaroxaban
- Apixaban
- **Edoxaban**

### No farmacológico

- Cierre de la orejuela izquierda



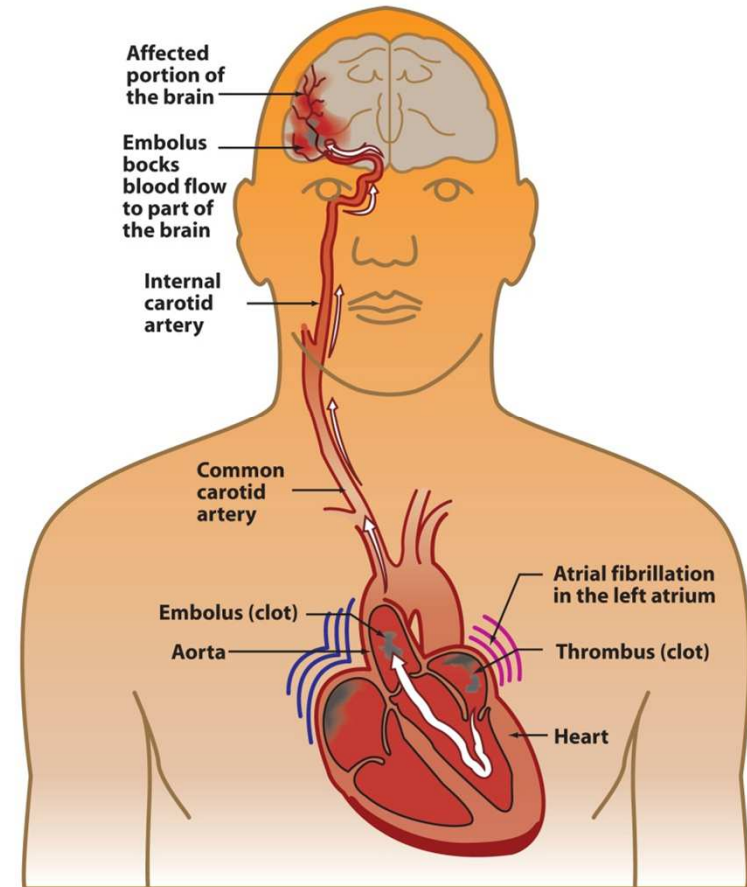
# Fibrilación aricular e ictus

## ¿Por qué?

- El ictus es la complicación más devastadora de la FA:
  - Aumenta 4-5 veces el riesgo de ictus
  - La incidencia de ictus en pacientes con FA es del 5%
  - 15 - 20 % de todos los ictus están causados por FA
  - Los ictus isquémicos asociados con la FA son con frecuencia más severos:
    - Mortalidad al mes del 25%
    - Incapacidad 60%

Dobla el riesgo de demencia  
Triplica el riesgo de insuficiencia  
cardiaca

Incrementa por 2 el riesgo de mortalidad



1. Fuster V, et al. *Circulation* 2006;114:e257-e354.
2. Benjamin EJ, et al. *Circulation* 1998;98:946-52
3. Dulli DA, et al. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-23

# ¿A quién?

## Riesgo de tromboembolismo y hemorragia

Clase I nivel de evidencia A

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	Puntuación
<b>C</b> HF	1
<b>H</b> TA	1
<b>A</b> ge (edad) ≥ 75	2
<b>D</b> iabetes	1
<b>S</b> troke (ictus)/AIT/TE	2
Enfermedad <b>V</b> ascular	1
<b>A</b> ge (edad) 65-75	1
<b>S</b> exo (i.e. femenino)	1

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Tasa ACV (% año)
0 Nada/AAS	0,84
1 ACO/AAS	1,75
2 ACO	2,6
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Riesgo alto ≥ 3 puntos		
<b>H</b>	<b>H</b> ipertensión	1
<b>A</b>	<b>A</b> nomalías renales/hepáticas	1 o 2
<b>S</b>	<b>S</b> troke (ictus)	1
<b>B</b>	<b>B</b> leeding (sangrado)	1
<b>L</b>	<b>L</b> ábil INR	1
<b>E</b>	<b>E</b> dad avanzada (>75)	1
<b>D</b>	<b>D</b> rogas/alcohol	1 o 2

Trombosis

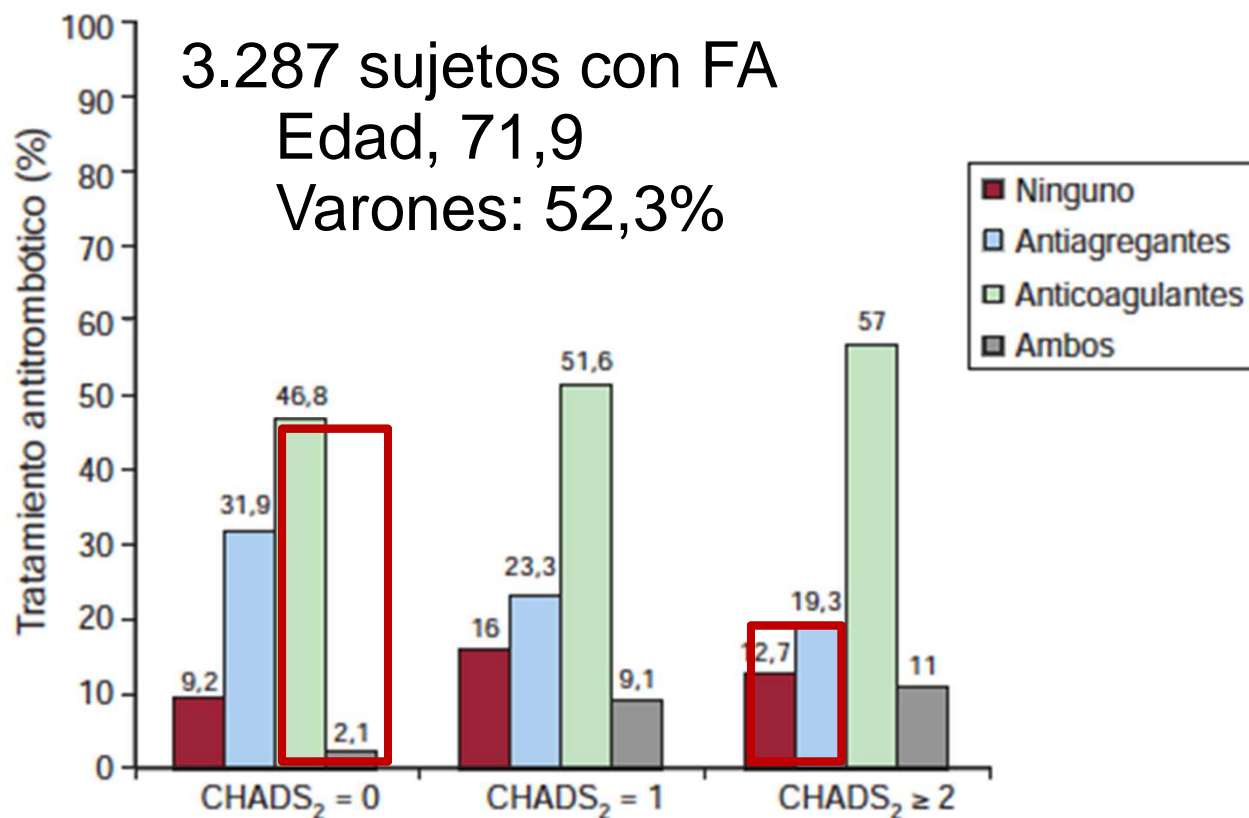
Hemorragia

Artículo original

## Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP

Vivencio Barrios<sup>a,\*</sup>, Alberto Calderón<sup>b</sup>, Carlos Escobar<sup>c</sup> y Mariano de la Figuera<sup>d</sup>, en representación del Grupo de Atención Primaria de la sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología

### Tratamiento antitrombótico según la puntuación de la escala CHADS<sub>2</sub>



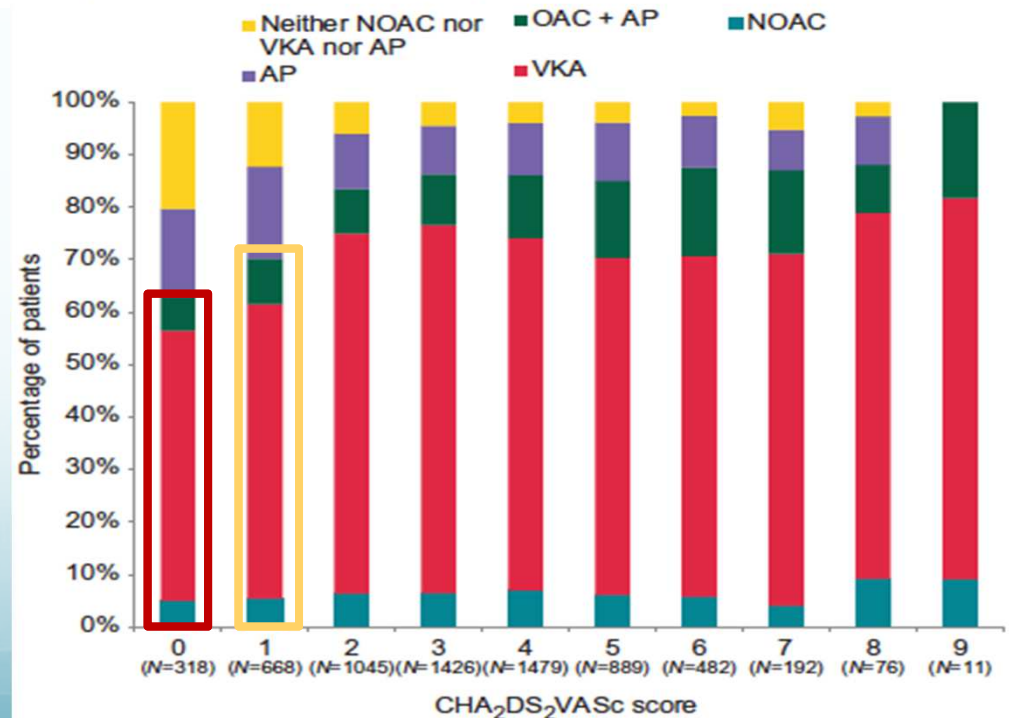


## Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)

Paulus Kirchhof<sup>1,2\*</sup>, Bettina Ammentorp<sup>3</sup>, Harald Darius<sup>4</sup>, Raffaele De Caterina<sup>5</sup>

### Alto uso de anticoagulantes:

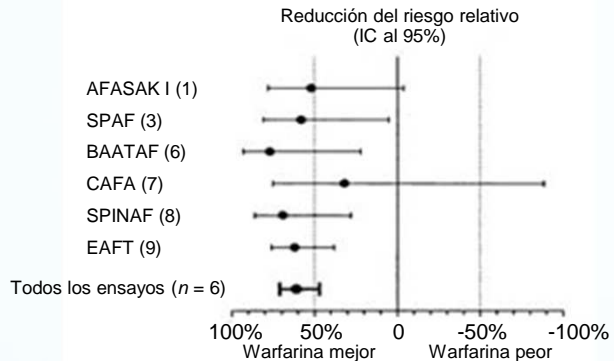
- 85.6% en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score ≥2
- 70.1% en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score de 1
- 62.5% con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc de 0



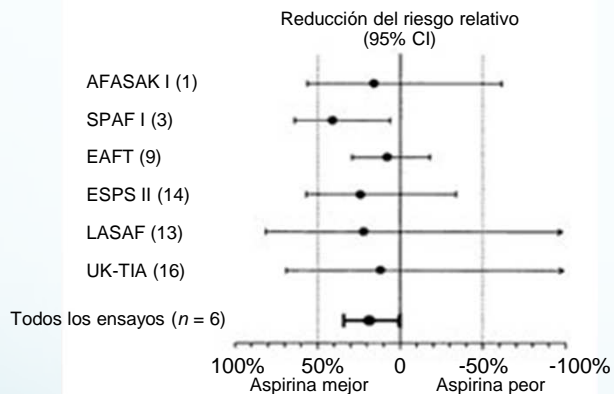
# Tratamiento antitrombótico

## ¿Cómo?

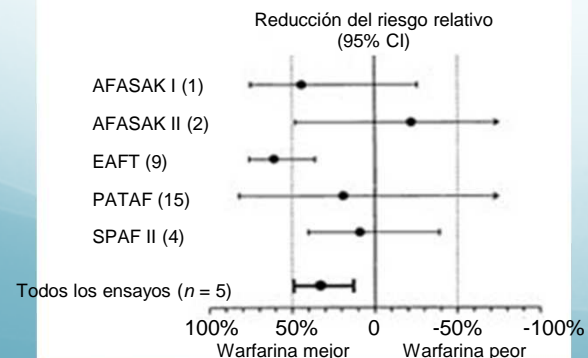
### Warfarina en dosis ajustadas comparada con placebo



### Aspirina comparada con placebo



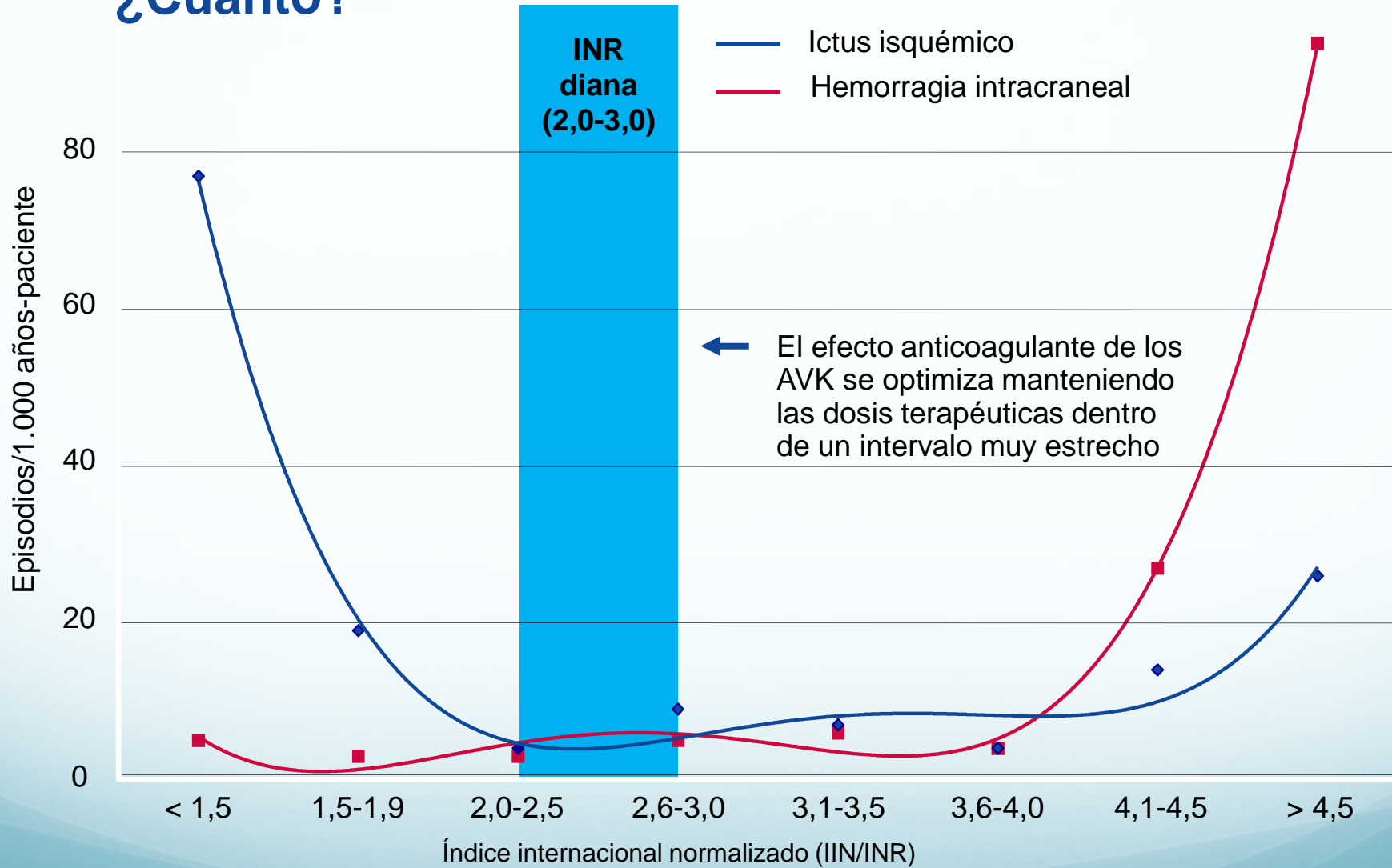
### Warfarina comparada con aspirina



- El tratamiento con dosis ajustadas de **warfarina** reduce el riesgo relativo de ictus un **62%** (intervalo de confianza [IC] al 95%: 48-72%)
- La **aspirina** reduce la incidencia de ictus un **22%** (IC 95%: 2-38%)
- Comparada con aspirina, la anticoagulación oral disminuye significativamente el índice de ictus un **36%** (IC 95%: 14-52%)

# Intervalo terapéutico estrecho con antagonistas de la vitamina K

## ¿Cuánto?



# Tiempo de INR en rango terapéutico

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

# Limitaciones del tratamiento con antagonistas de la vitamina K

**¿Con qué?**

**Intervalo terapéutico estrecho  
(rango INR 2-3)**

**Respuesta impredecible**

**Interacciones con los alimentos**

**El tratamiento con AVK tiene diversas limitaciones que dificultan su uso en la práctica**

**Control sistemático de la coagulación**

**Numerosas interacciones farmacológicas**

**Ajustes frecuentes de la dosis**

**Aparición/desaparición lenta de la acción**

**ACTIVE-**

FA documentada +  $\geq 1$  factor riesgo:  
Edad  $\geq 75$ , Hipertensión, Ictus/TIA, LVEF $<45$ , EAP,  
Edad 55-74 + EAC o diabetes

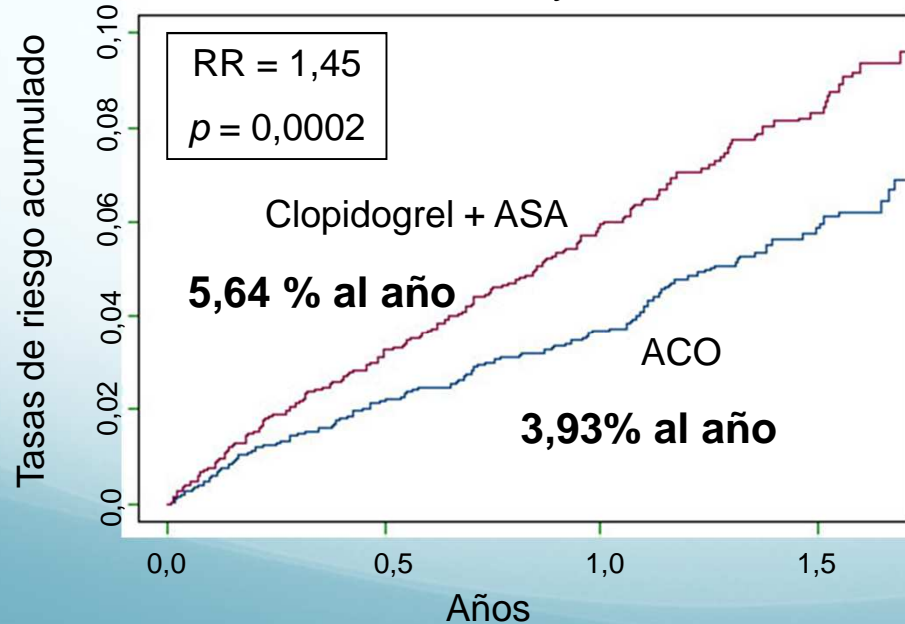
6500 patients

**CHADS 2 Risk Score** 2.0 $\pm$ 1.1

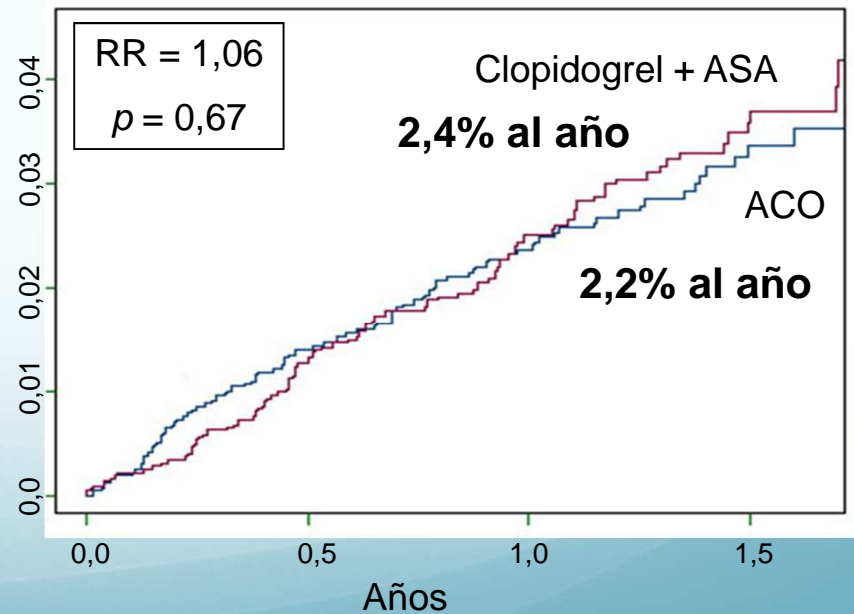
**Clopidogrel+ASA**

**Warfarina**

Ictus, embolismo sistémico,  
Infarto de miocardio y muerte vascular



Hemorragia mayor



# Prevención de ictus en la fibrilación auricular

## Nuevos anticoagulantes orales

### 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 Themeles, 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 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

ESTABLISHED IN 1812      SEPTEMBER 15, 2011      VOL. 365 NO. 11

#### 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 Gernaldes, 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., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali 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\*

# Comparación de la warfarina con los nuevos anticoagulantes

	<b>Warfarina</b>	<b>Nuevos anticoagulantes</b>
<b>Comienzo</b>	<b>Lento</b>	<b>Rápido</b>
<b>Dosis</b>	<b>Variable</b>	<b>Fija</b>
<b>Efecto en los alimentos</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Interacción con el fármaco</b>	<b>Muchas</b>	<b>Pocas</b>
<b>Monitorización</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Vida media</b>	<b>Larga</b>	<b>Corta</b>
<b>Antídoto</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Precio</b>	<b>Barato</b>	<b>Caro</b>



# RE-LY

Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

- FA con  $\geq 1$  factor de riesgo
- Ausencia de contraindicaciones
- 951 centros en 44 países
- Seguimiento medio de dos años

- Objetivo principal: la no inferioridad respecto a la warfarina
- Criterio principal de valoración: ictus más embolia sistémica
- Objetivo primario de seguridad: hemorragia mayor

Adjudicación ciega de eventos

A

Puntuación CHADS 2,2

Abierto

Ciego

Warfarina  
ajustada  
INR 2,0-3,0  
*n* = 6.022

Dabigatrán  
etexilate  
110 mg BID  
*n* = 6.015

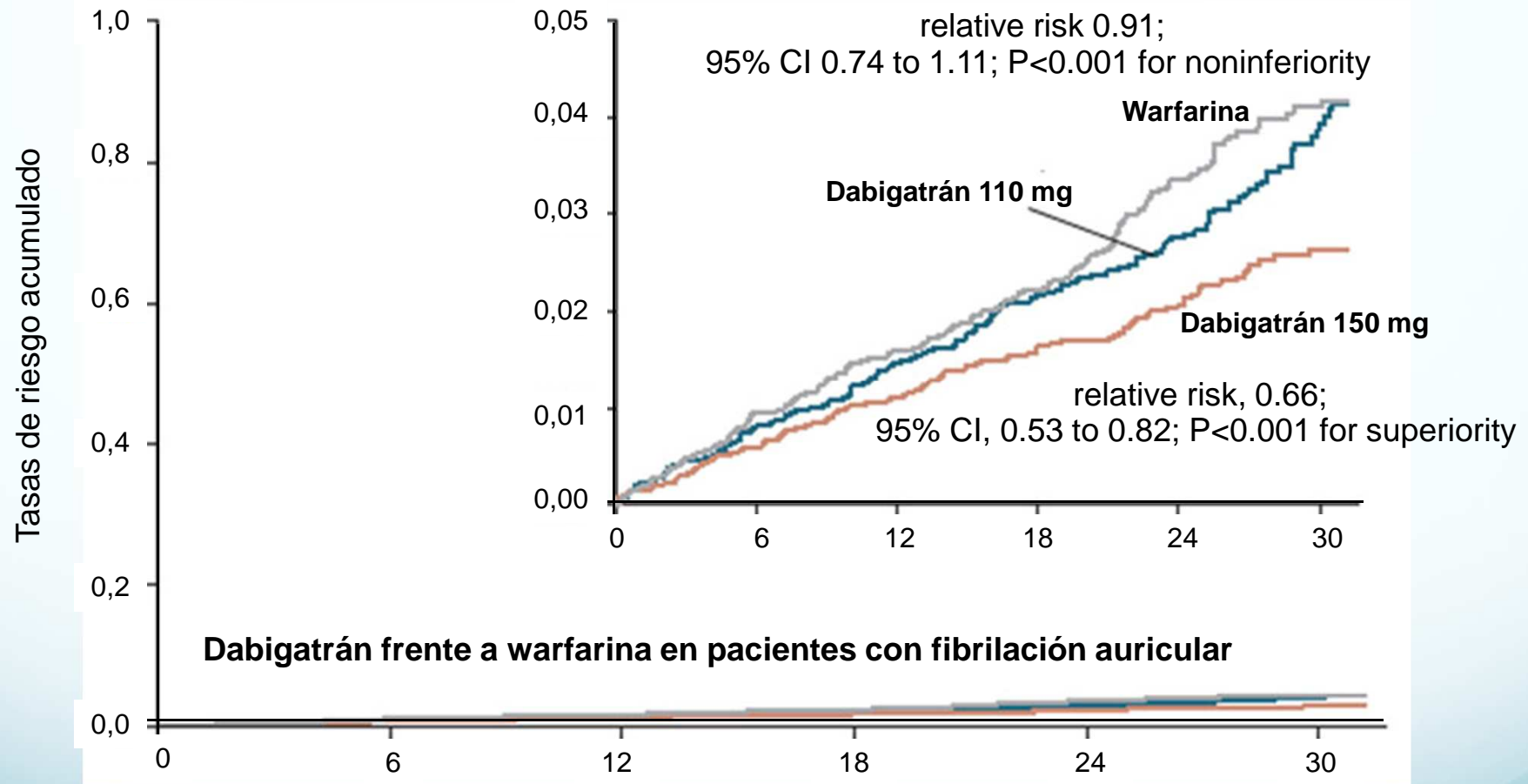
Dabigatrán  
etexilate  
150 mg BID  
*n* = 6.076

TTR  
64%

El 99,9% completó el estudio

# RE-LY. Resultados

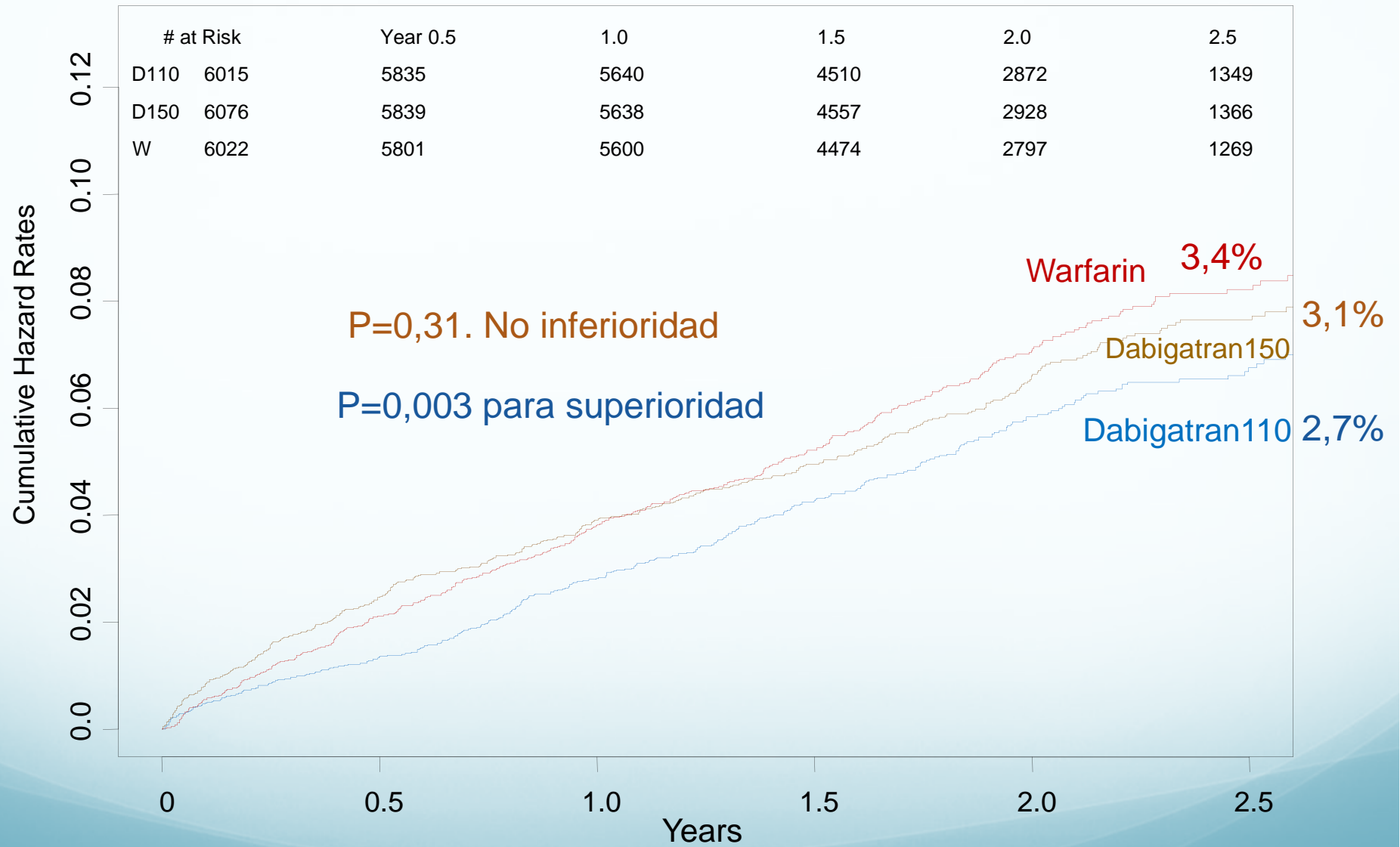
## Ictus o embolismo sistémico



Número en riesgo	Meses					
Warfarina	6.022	5.862	5.718	4.593	2.890	1.322
Dabigatrán 110 mg	6.015	5.862	5.710	4.593	2.945	1.385
Dabigatrán 150 mg	6.976	5.939	5.779	4.682	3.044	1.429

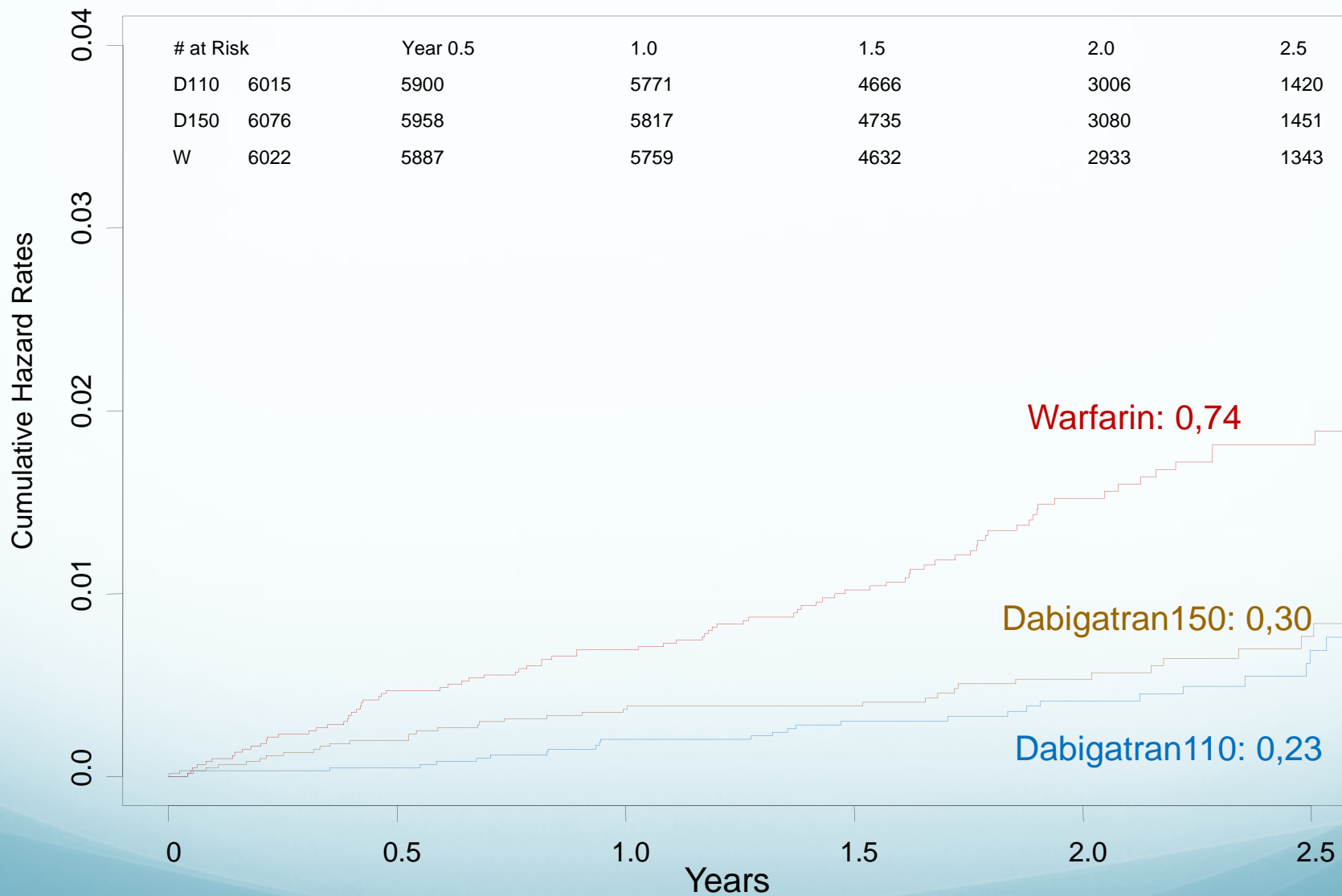
# RE-LY

## Hemorragia mayor



Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51;

# Hemorragias intracraneales



Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51;

# ROCKET-AF

## Diseño del estudio

**Fibrilación Auricular +**

Putuación promedio  
CHADS: 3,5

Factores de riesgo

- ACV, AIT o embolia sistémica (55%)

o

Al menos dos

ICC  
HTA  
Edad 75  
Diabetes

**Rivaroxabán**

- 20 mg diarios
- 15 mg con aclaramiento de la creatinina de 30-49 ml/min

Aleatorizado  
Doble ciego/doble  
enmascaramiento  
(n = 14.264)

**Warfarina**

INR objetivo -2,5  
(de 2,0 a 3,0 incluido)

**TTR 55%**

Monitorización mensual

Adherencia a los estándares de cuidados recomendados en las guías

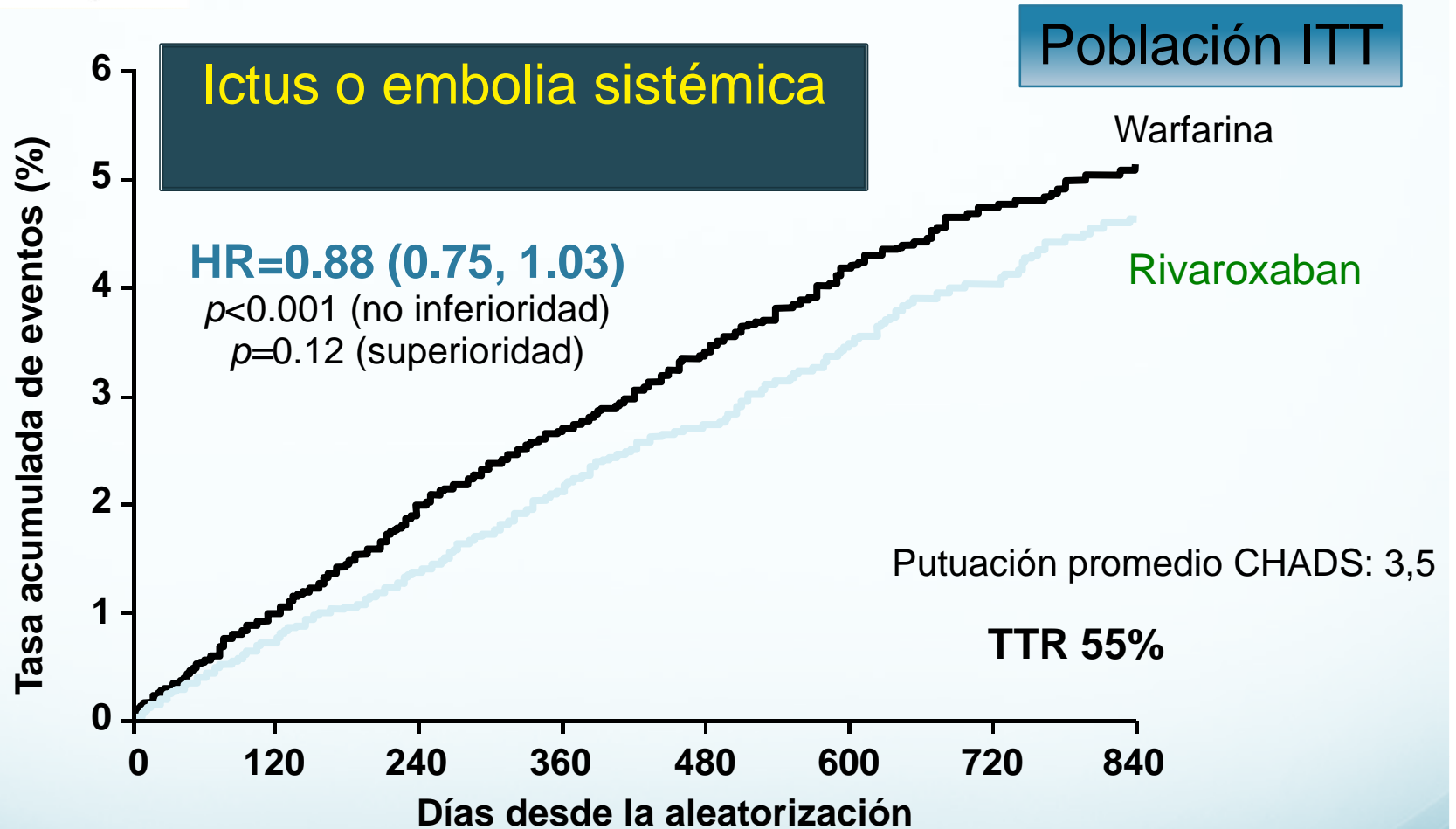
**Objetivo primario: Ictus o embolismo sistémico no-SNC**

Patel MR *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:883–891

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. Padlani, 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\*

# ROCKET AF: criterio de valoración principal de eficacia



**Número de pacientes en riesgo**

Rivaroxaban	7,081	6,879	6,683	6,470	5,264	4,105	2,951	1,785
Warfarina	7,090	6,871	6,656	6,440	5,225	4,087	2,944	1,783

## Objetivos de seguridad

	Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC 95%)	Valor p
	Tasa de incidencia de eventos o n (tasa)	Tasa de incidencia de eventos o n (tasa)		
<b>Graves</b>	<b>3,60</b>	<b>3,45</b>	<b>1,04 (0,90, 1,20)</b>	<b>0,576</b>
<b>Caída ≥ 2 g/dl de hemoglobina</b>	<b>2,77</b>	<b>2,26</b>	<b>1,22 (1,03, 1,44)</b>	<b>0,019</b>
<b>Transfusión (&gt; 2 unidades)</b>	<b>1,65</b>	<b>1,32</b>	<b>1,25 (1,01, 1,55)</b>	<b>0,044</b>
<b>Sangrado crítico</b>	<b>0,82</b>	<b>1,18</b>	<b>0,69 (0,53, 0,91)</b>	<b>0,007</b>
<b>Sangrado que causa <i>exitus</i></b>	<b>0,24</b>	<b>0,48</b>	<b>0,50 (0,71, 0,39)</b>	<b>0,003</b>
<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>55 (0,49)</b>	<b>84 (0,74)</b>	<b>0,67 (0,47, 0,94)</b>	<b>0,019</b>
<b>Hemorragia intraparenquimatosa</b>	<b>37 (0,33)</b>	<b>56 (0,49)</b>	<b>0,67 (0,44, 1,02)</b>	<b>0,060</b>
<b>Hemorragia intraventricular</b>	<b>2 (0,02)</b>	<b>4 (0,04)</b>		
<b>Hemorragia subdural</b>	<b>14 (0,13)</b>	<b>27 (0,27)</b>	<b>0,53 (0,28, 1,00)</b>	<b>0,051</b>
<b>Hemorragia subaracnoidea</b>	<b>4 (0,04)</b>	<b>1 (0,01)</b>		

Las incidencias de eventos son por cada 100 pacientes-año, en base a la seguridad en la población de tratamiento.

# Fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo de ictus

## Criterios de inclusión

- Edad  $\geq 75$  años
- Ictus previo AIT o E
- IC o FEVI  $\leq 40\%$
- Diabetes mellitus
- Hipertensión

## Alcatorizado

aleatorizado, doble  
enmascaramiento  
(n = 18,201)

## Criterios de exclusión

- Válvulas cardíacas mecánicas
- Insuficiencia renal grave
- Necesidad de Aspirina® o antiplaquetaria (Efficor®, Plavix®)

Apixabán 5 mg oral c/12  
(2,5 mg BID en población especial)

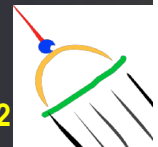
Warfarina  
(INR  $\geq 2$ )

TTR  
64%

Warfarina/warfarina placebo ajustado por INR/INR ficticio  
basado en un dispositivo de evaluación de punto de cuidado encriptado

Variable primaria: Ictus o embolia sistémica

Evaluación jerárquica: no-inferioridad de la variable primaria, superioridad para la variable secundaria, sangrado grave, muerte





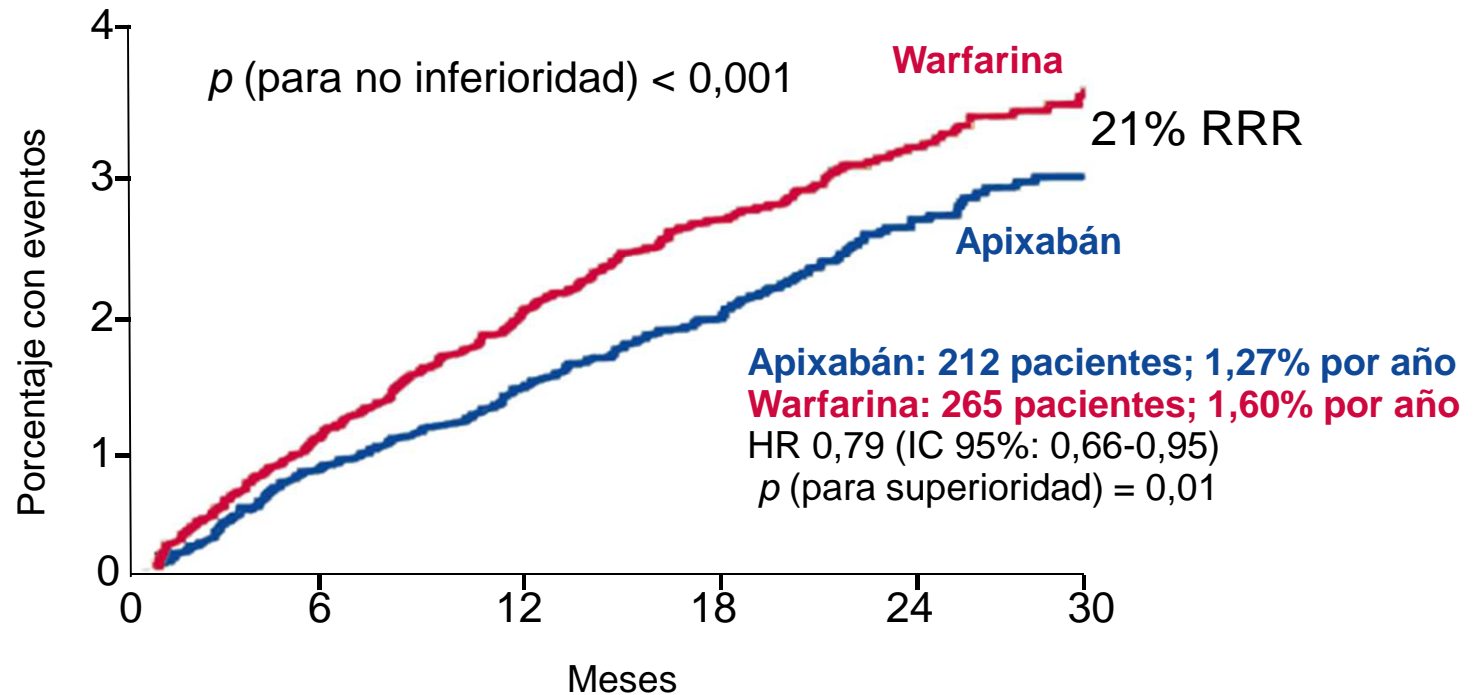
Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

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 Azar, 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., Margarita Govaldes, 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 Janaky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Palkovets, M.D., Frank W.A. Verhaeght, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

# ARISTOTLE

Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

## Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica



Número en riesgo

<b>Apixabán</b>	9.120	8.726	8.440	6.051	3.464	1.754
<b>Warfarina</b>	9.081	8.620	8.301	5.972	3.405	1.768

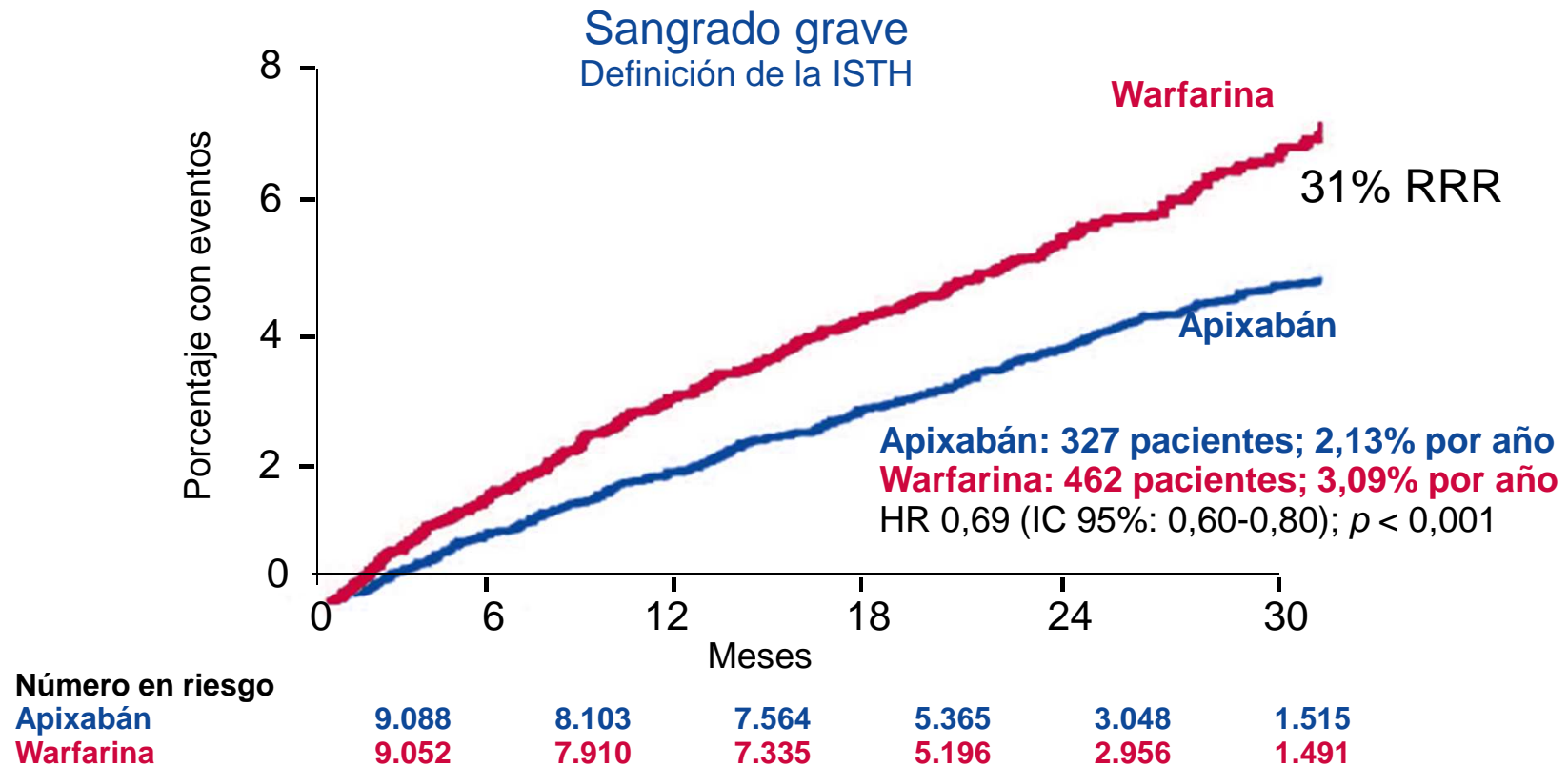
Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

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 Azar, M.D., Alvaro Arzum, 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., Margarita Govaldes, 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 Janaky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Palkovets, M.D., Freck W.A. Verhaeght, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

# ARISTOTLE

Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

## Objetivos de seguridad



Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John 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 Azar, M.D., Alvaro Arzam, 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 Filmer, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Goñalons, 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 Janaky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Irena Pava, M.D., Alexander Palkovets, M.D., Frank W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

# ARISTOTLE

Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

## Otros objetivos de eficacia

Variable	Apixabán (n = 9.120)	Warfarina (n = 9.081)	HR (IC 95%)	Valor p
	Tasa de eventos (% al año)	Tasa de eventos (% al año)		
Todas las causas de muerte	3,52	3,94	0,89 (0,80, 0,998)	0,047
Muerte cardiovascular	1,80%	2,02%	0,89 (0,76, 1,04)	
Muerte no cardiovascular	1,14%	1,22%	0,93 (0,77, 1,13)	
Ictus, ES o todas las causas de muerte	4,49	5,04	0,89 (0,81, 0,98)	0,019
Infarto de miocardio	0,53	0,61	0,88 (0,66, 1,17)	0,37

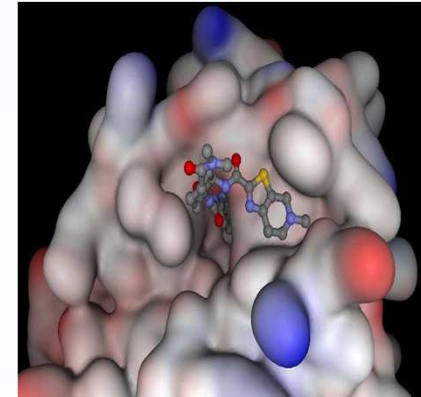
En comparación con la warfarina (en 1,8 años), apixabán previene 6 casos de ictus, 8 casos de muerte y 15 casos de sangrados mayores por cada 1.000 pacientes tratados.

# Effective anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation

*Anticoagulación efectiva con el factor Xa de nueva generación en la fibrilación auricular*



# Edoxaban: Farmacocinética



- Inhibidor oral directo del FXa
- Una vez al día
- Rápida absorción (1–3 h).
- Biodisponibilidad oral: 62%
- Concentración plasmática pico: 1.5 h tras la dosis oral.
- Vida media de eliminación: 10–14 h.
- Aclaramiento renal: 50% de la dosis administrada  
35% de la absorbida
- Dosis ↓ 50% si:
  - CrCl 30-50 mL/m
  - Peso ≤ 60kg
  - Inhibidores potentes de la P-gp

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., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali 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\*

Robert P. Giugliano et al  
*New Engl J Med Nov 19, 2013*

# Diseño del estudio

**21.105 PACIENTES: Edad media 72 años**

- FA documentada en los últimos 12 meses
- CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 **CHADS<sub>2</sub> score: 2,8**

## ALEATORIZACIÓN

La aleatorización 1:1:1 se estratifica por CHADS<sub>2</sub> puntuación 2–3 frente a 4–6 y la necesidad de una reducción de la dosis de edoxabán\*

**Doble ciego, Doble simulado, dirigido a evento**

**TTR: 68,4%**

Régimen Edoxabán  
30\* mg QD

Régimen Edoxabán  
60\* mg QD

Warfarina  
(INR 2,0–3,0)

EP Eficacia 1º = Ictus o Embolismo Sistémico  
EP eficacia 2º = Ictus o ES o mortalidad CV  
EP seguridad 1º = Sangrado mayor (ISTH)

\*Reducción de dosis al 50% si:

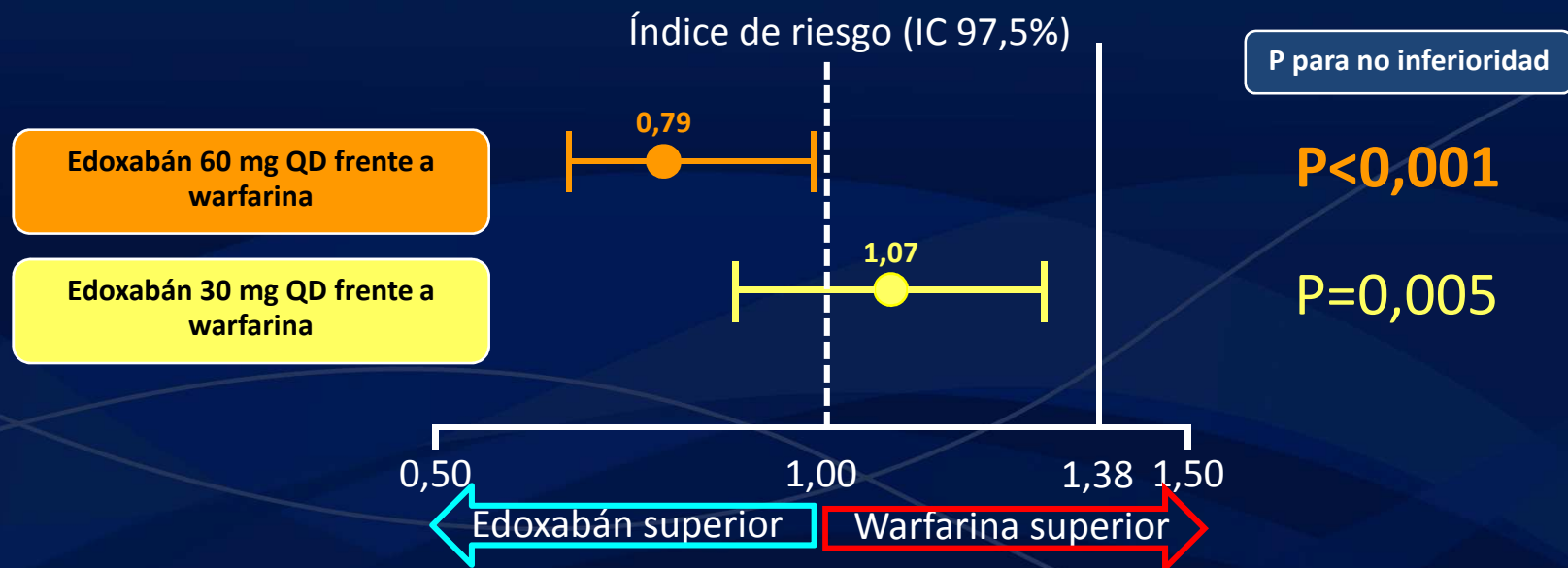
- CrCl 30-50mL/min
- Peso ≤ 60 kg
- Inhibidor potente gp-P
- **25,3% + 7,1%**

**Seguimiento: 2,8 años**

# Endpoint primario de eficacia: ictus o embolismo sistémico, población mITT

## Edoxabán frente a warfarina

Tratamiento	N	N	Incidencia (%/año)	IR (IC 97,5%)	P para no inferioridad
Warfarina (mediana TRT 68,4%)	7.012	232	1,50	-	-
Edoxabán 60 mg QD	7.012	182	1,18	0,79 (0,63–0,99)	P<0,001
Edoxabán 30 mg QD	7.002	253	1,61	1,07 (0,87–1,31)	0,005

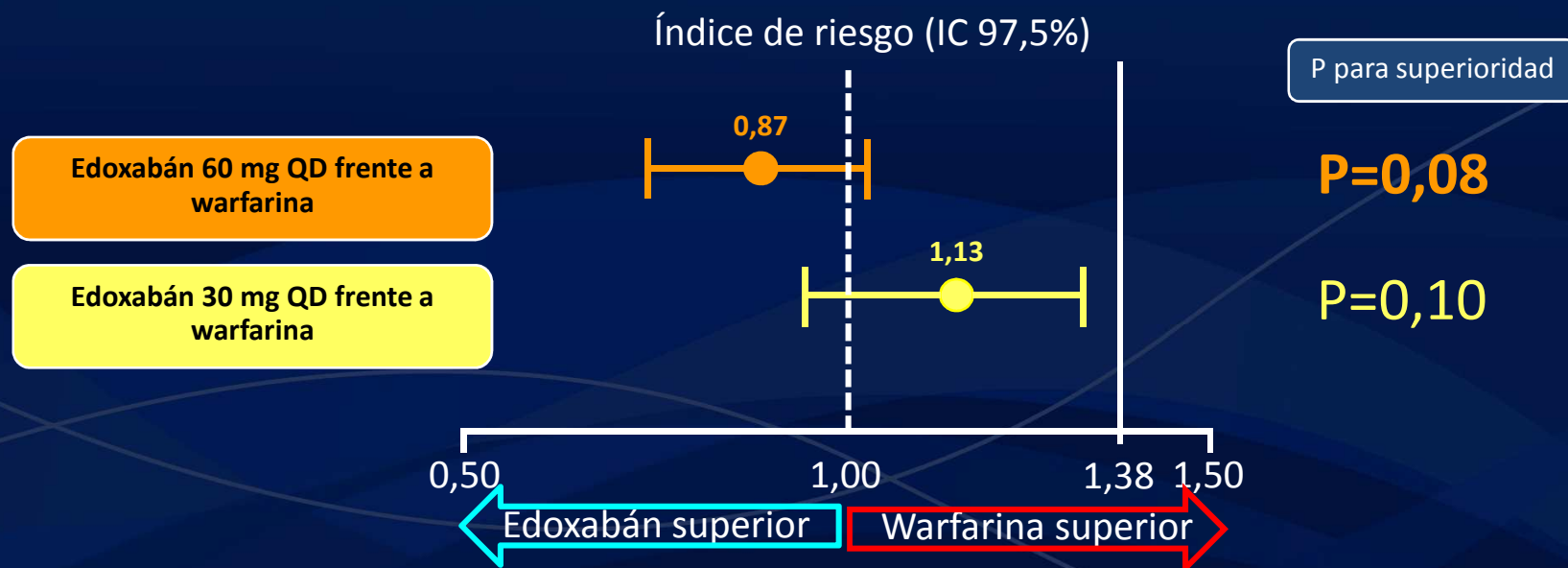




# Endpoint primario de eficacia: ictus o ES, análisis ITT

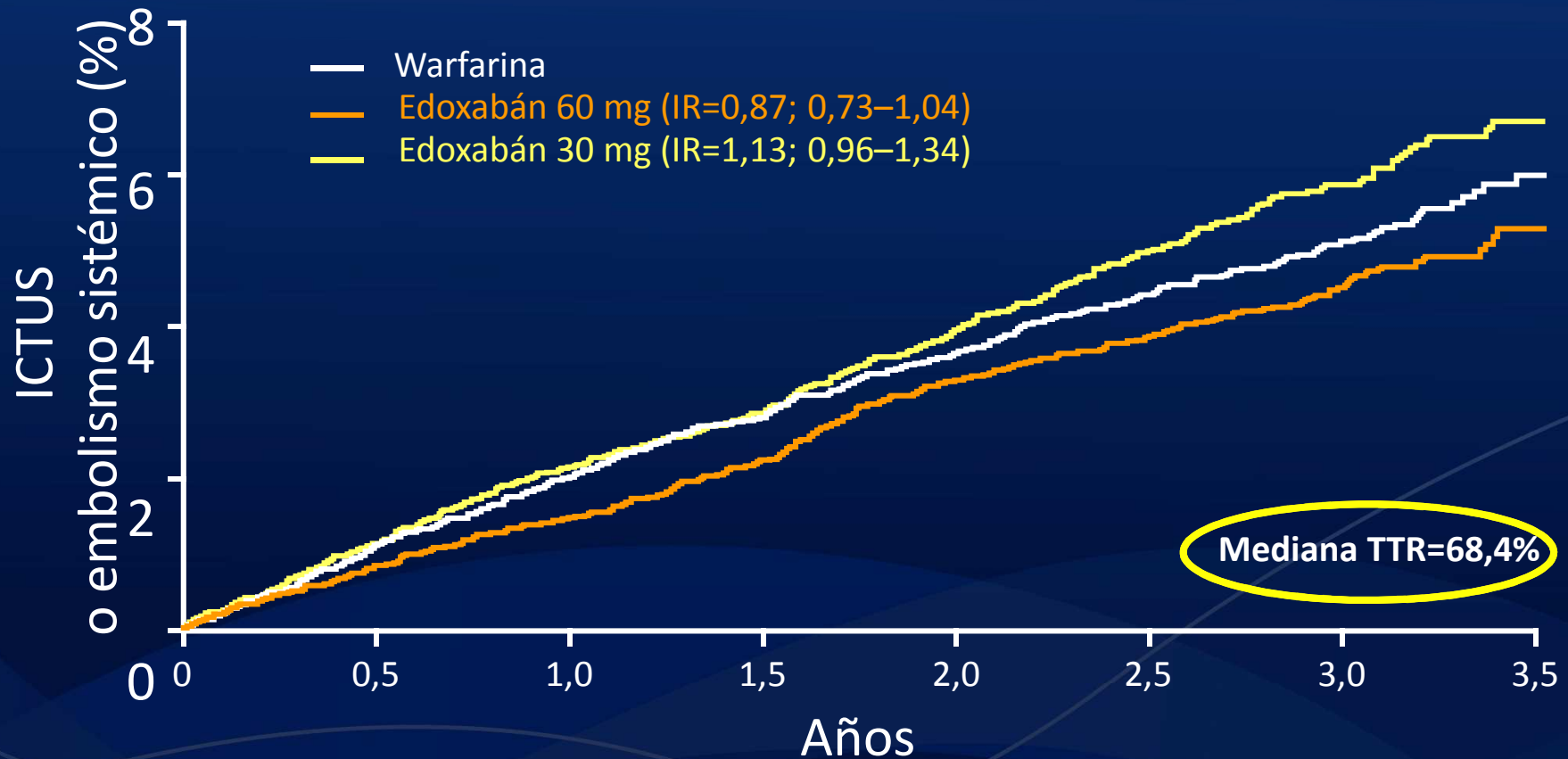
## Edoxabán frente a warfarina

Tratamiento	N	n	Incidencia (%/año)	IR (IC 97,5%)	P para superioridad
Warfarina (mediana TTR 68,4%)	7.036	337	1,80	-	-
Edoxabán 60 mg QD	7.035	296	1,57	0,87 (0,73–1,04)	0,08
Edoxabán 30 mg QD	7.034	383	2,04	1,13 (0,96–1,34)	0,10



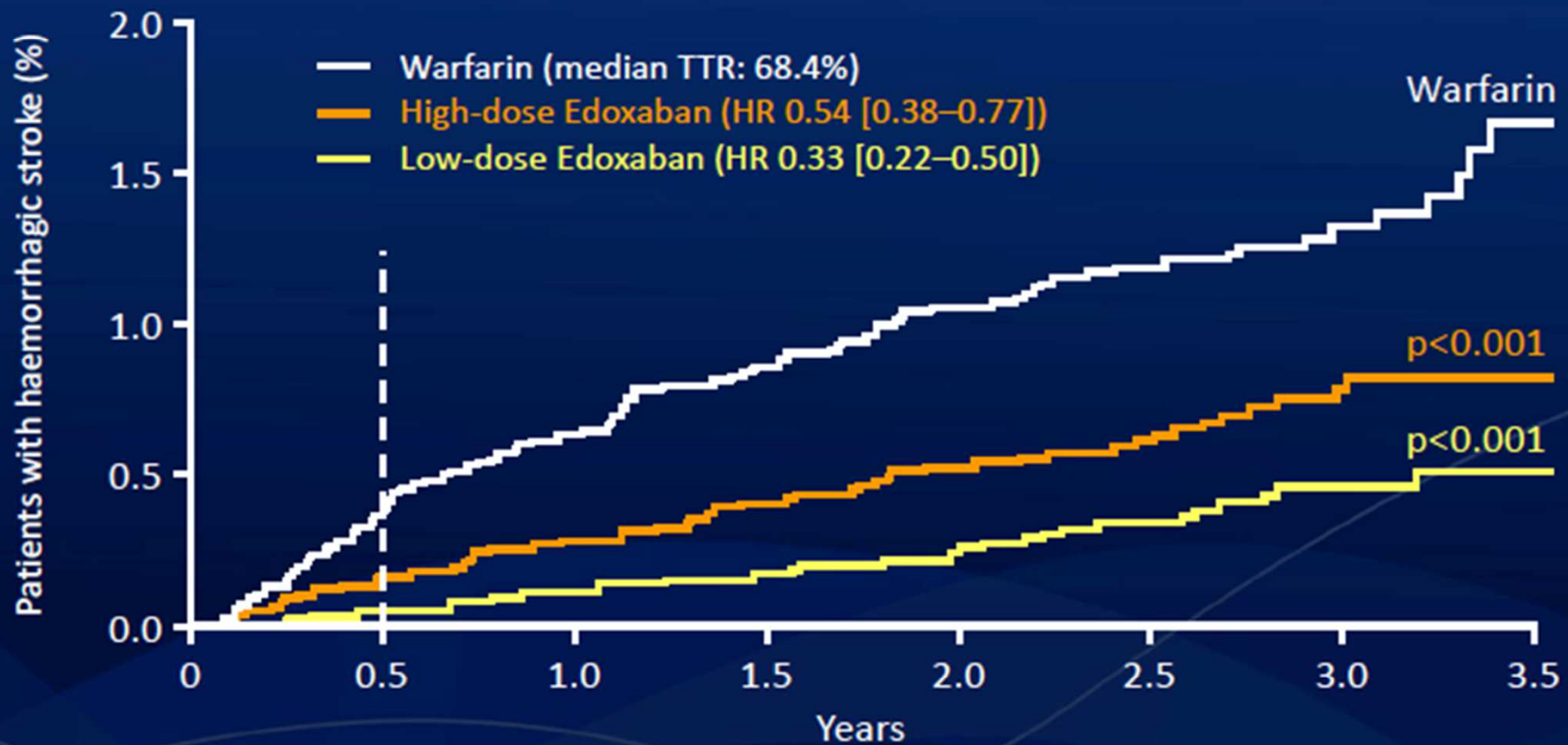
ITT=intención de tratar; ES=embolismo sistémico;  
TTR=tiempo en rango terapéutico; QD=una vez al día.

# Kaplan-Meier del *endpoint* primario de eficacia para la población ITT



Nº en riesgo	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
Warfarina	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
Edoxabán (60)	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Edoxabán (30)	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

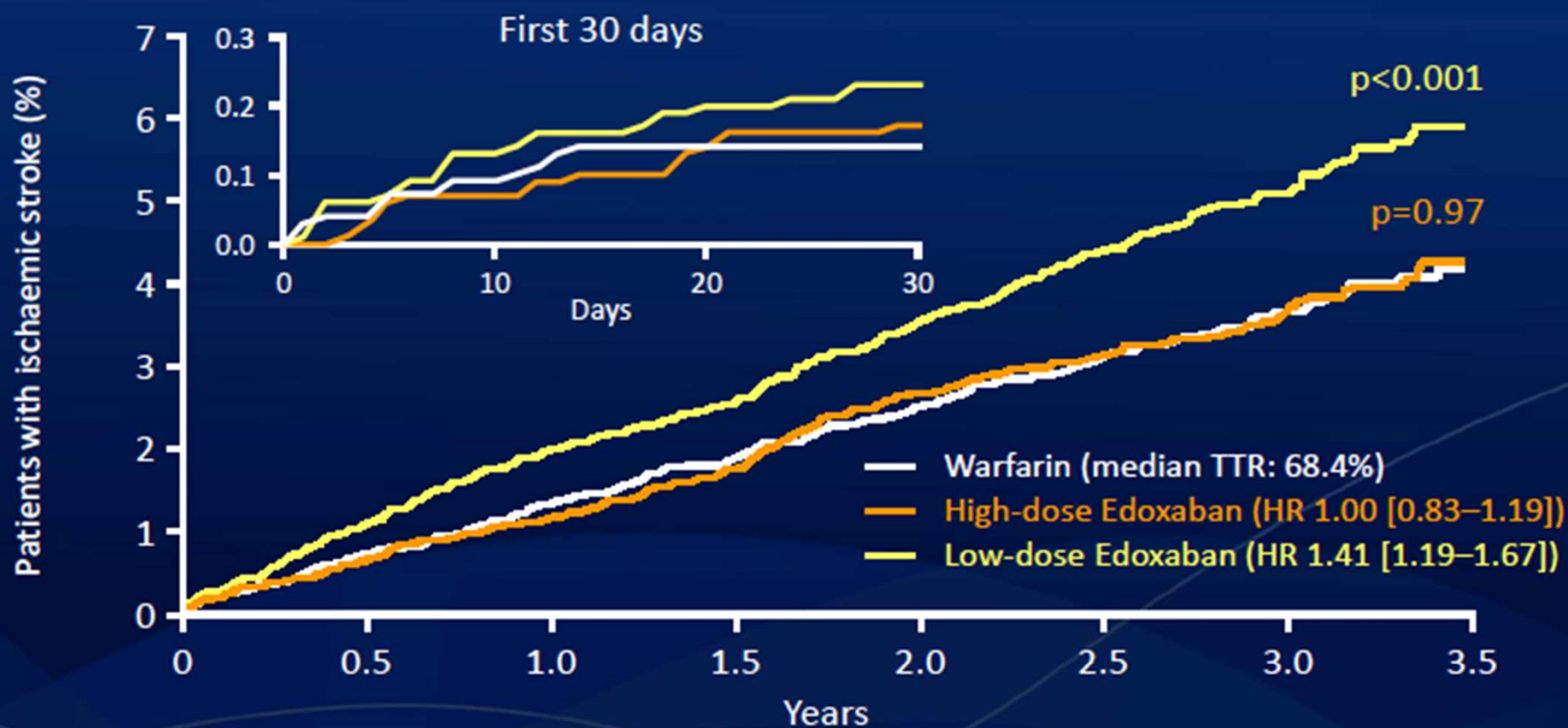
# Kaplan-Meier curve for haemorrhagic stroke



No. at risk

Warfarin	7036	6834	6682	6506	6437	4695	2412	550
Edoxaban HD	7035	6856	6705	6566	6402	4760	2467	569
Edoxaban LD	7034	6871	6735	6590	6447	4768	2450	552

# Kaplan-Meier curve for ischaemic stroke



No. at risk

Warfarin	7036	6811	6639	6447	6268	4630	2357	537
Edoxaban HD	7035	6822	6660	6496	6302	4674	2419	554
Edoxaban LD	7034	6820	6641	6480	6296	4628	2371	536

# Resultados secundarios clave

Edoxabán 60\* mg QD vs warfarina

Edoxabán 30\* mg QD vs warfarina

Warfarin TTR 68,4%

HR (IC 95%)

warfarina

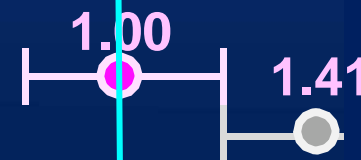
E-60 E-30

<0.001 <0.001

Ic. Hemorrágico

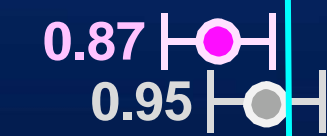


Ictus Isquémico



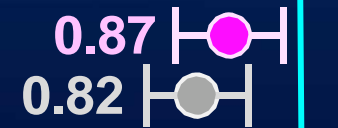
0.97 <0.001

EP 2º: Ictus, ES, mortalidad CV



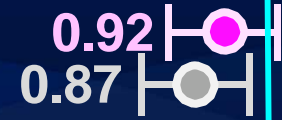
0.005 0.32

Muerte o HIC



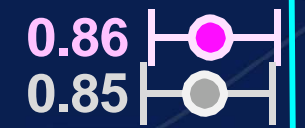
0.004 <0.001

Mortalidad por todas las causas



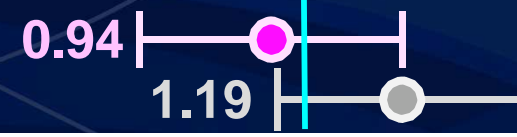
0.08 0.006

Mortalidad CV



0.013 0.008

Infarto de miocardio



0.60 0.13

\*Dosis reducida al 50% en pts seleccionados.

0.25

0.5

1.00

2.0

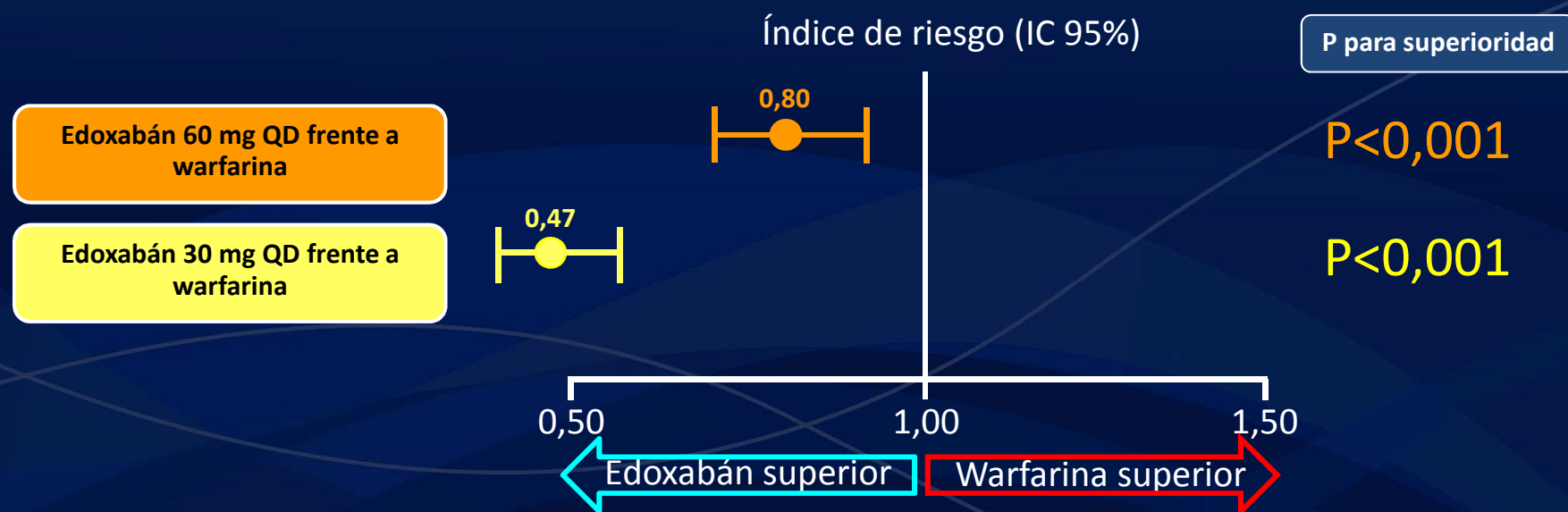
Edoxabán superior

Warfarina superior

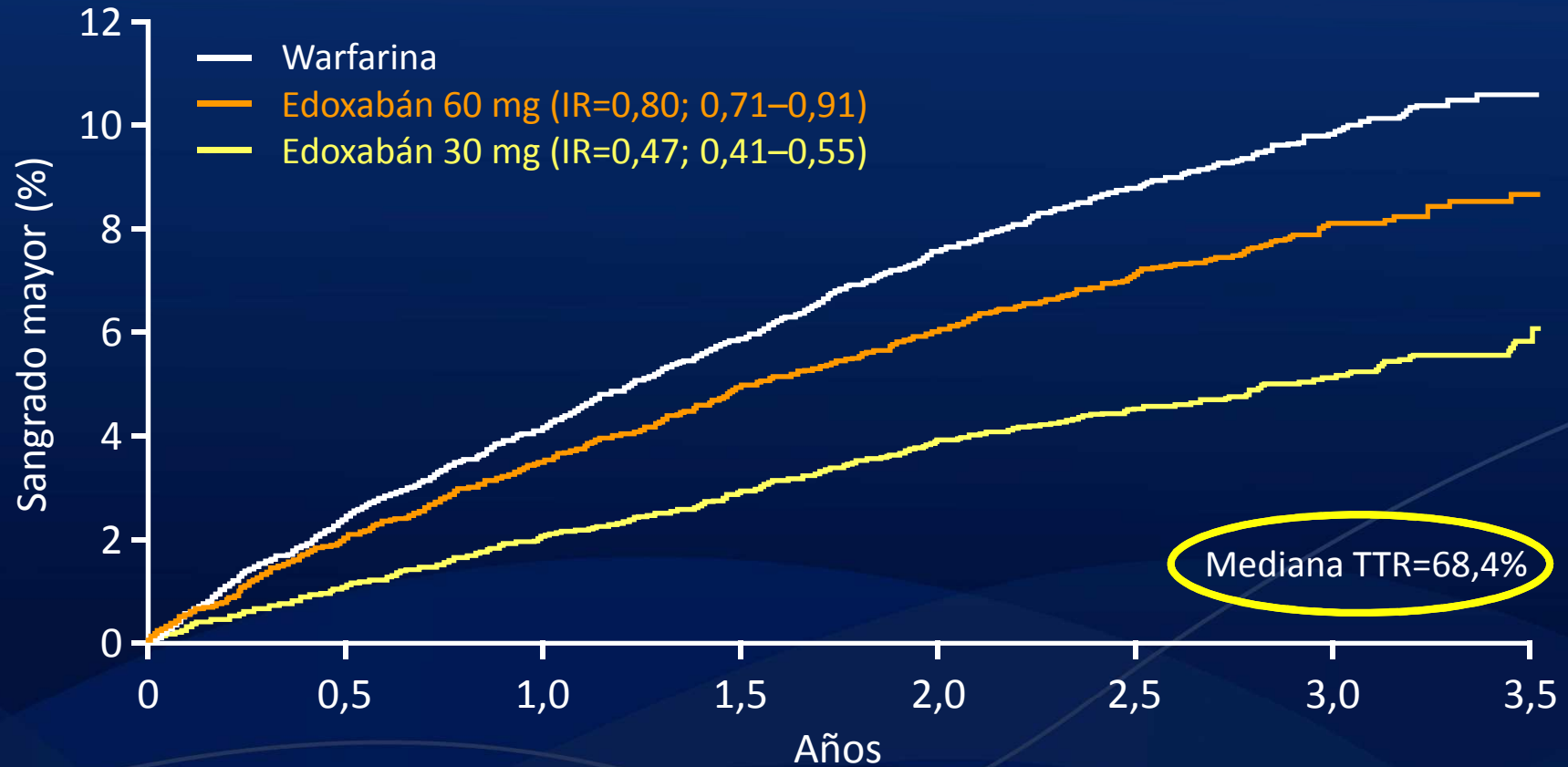
10

# Sangrado mayor: Análisis de seguridad en tratamiento

Edoxabán frente a warfarina					
Tratamiento	N	n	Incidencia (%/año)	IR (IC 95%)	Valor P
Warfarina	7.012	524	3,43	-	-
Edoxabán 60 mg QD	7.012	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001
Edoxabán 30 mg QD	7.002	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001



# Kaplan-Meier del endpoint principal de seguridad



Nº en riesgo

Warfarina	7012	6166	5630	5278	4941	3446	1687	370
Edoxabán (60)	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Edoxabán (30)	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

# Principales resultados de seguridad - Cohorte de seguridad en tratamiento -

Edoxabán 60\* mg QD vs warfarina

Edoxabán 30\* mg QD vs warfarina

Warfarin TTR 68.4%

HR (95% CI)

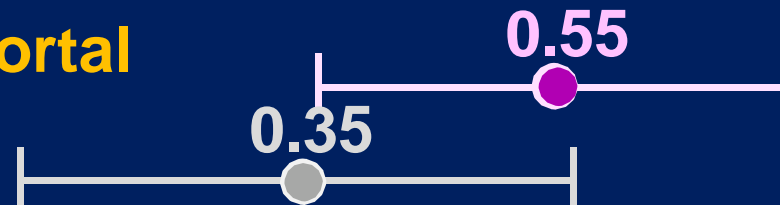
Valor P vs warfarin

## Sangrado mayor



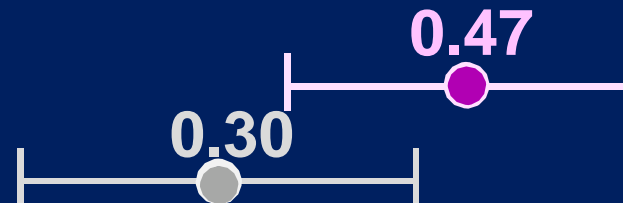
P<0.001  
P<0.001

## Sangrado mortal



P=0.006  
P<0.001

## Hemorragia intracraneal



P<0.001  
P<0.001

## Sangrado Gastrointestinal



P=0.03  
P<0.001

\*Dosis reducida al 50% en pts seleccionados

0.25 0.5 1.0 2.0



Cohorte de seguridad=todos los pts que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento



# Beneficios clínicos netos

Edoxabán 60\* mg QD  
vs warfarin

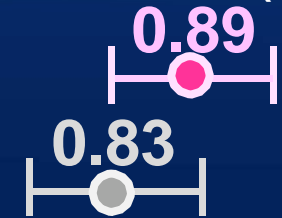
Edoxabán 30\* mg QD  
vs warfarin

Warfarin TTR 68.4%

Hazard ratio  
(95% CI)

Valor P  
vs warfarin

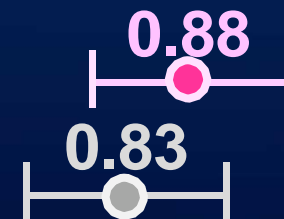
Ictus, ES, muerte, sangrado mayor



P=0.003

P<0.001

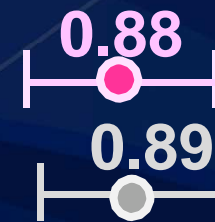
Ictus incapacitante, sangrado que amenaza la vida y muerte



P=0.008

P<0.001

Ictus, ES, sangrado que amenaza la vida y muerte



P=0.003

P=0.007

0.5

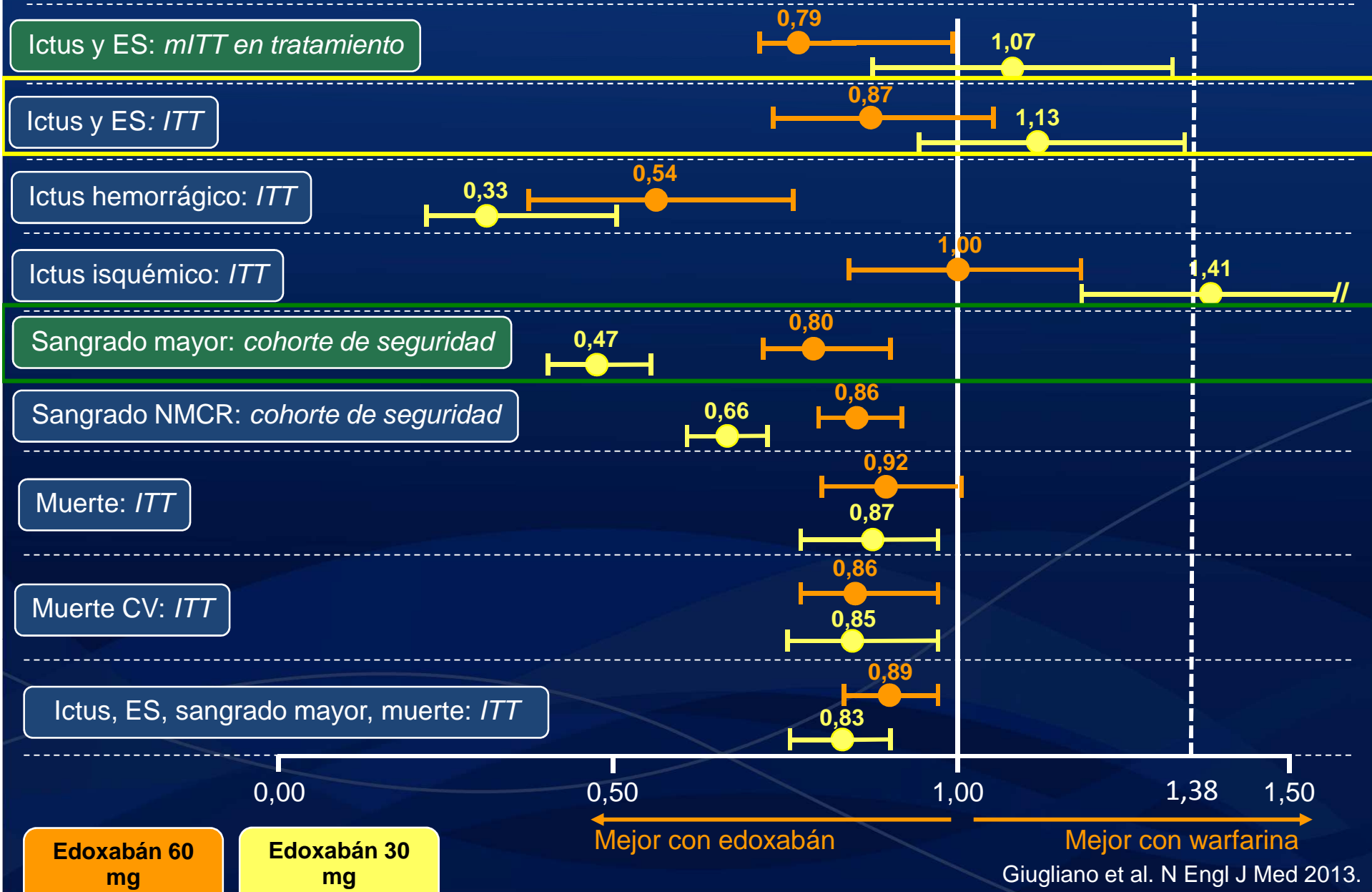
0.71

1.0

\*Dosis reducida al 50% en pts seleccionados  
ES=embolismo sistémico



# Resumen de los endpoints clave



# Ensayos clínicos en fase 3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 38

## 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.C., D.Phil., John Ezekowitz, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parikh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Elliott Thrombly, B.A., Joanne Vanoni, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., David Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harold Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyce, 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. 12

## Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John Abascal, M.D., Marko V. Veloso, M.D., Renee D. Lopes, M.D., Ph.D., David M. Hyde, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hassan F. Al-Jarrah, B.Sc., Jeffrey M.D., David M.D., Alan Alonzo, M.D., Ph.D., M. Cecilia Lopes, M.D., Robert F. Storey, M.D., David G. Harrison, M.D., Greg Falicki, B.S., David Garcia, M.D., Miryana Gaitanari, Ph.D., Kenneth Ginn, M.D., Stephen Givertz, M.D., Ph.D., Shoaib Ghaib, M.D., Alexander H. Hartzler, M.D., Robert H. Hershberger, M.D., John Himmelfarb, M.D., Robert H. Jones, M.D., Ph.D., Paul Joseph, M.D., Paul J. Lee, M.D., Joseph L. Long, M.D., Scott D. Martin, M.D., Alexander P. Michelson, M.D., Frank A. O'Connell, M.D., Ph.D., Jon P. O'Neil, M.D., and the ARISTOTLE Steering Committee and Investigators\*

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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., Sabrina 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., Jindrich Spinar, M.D., Witold Burgalla, M.D., Mikhail Reade, M.D., Yukihiko Koyama, M.D., Joshua Betsler, Ph.D., Mingqiao Shi, Ph.D., Laura T. Crisp, A.B., Shiraz P. Patel, B.Sc., Indravadan Patel, M.D., James J. Haincock, Pharm.D., Michele Metcalfe, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

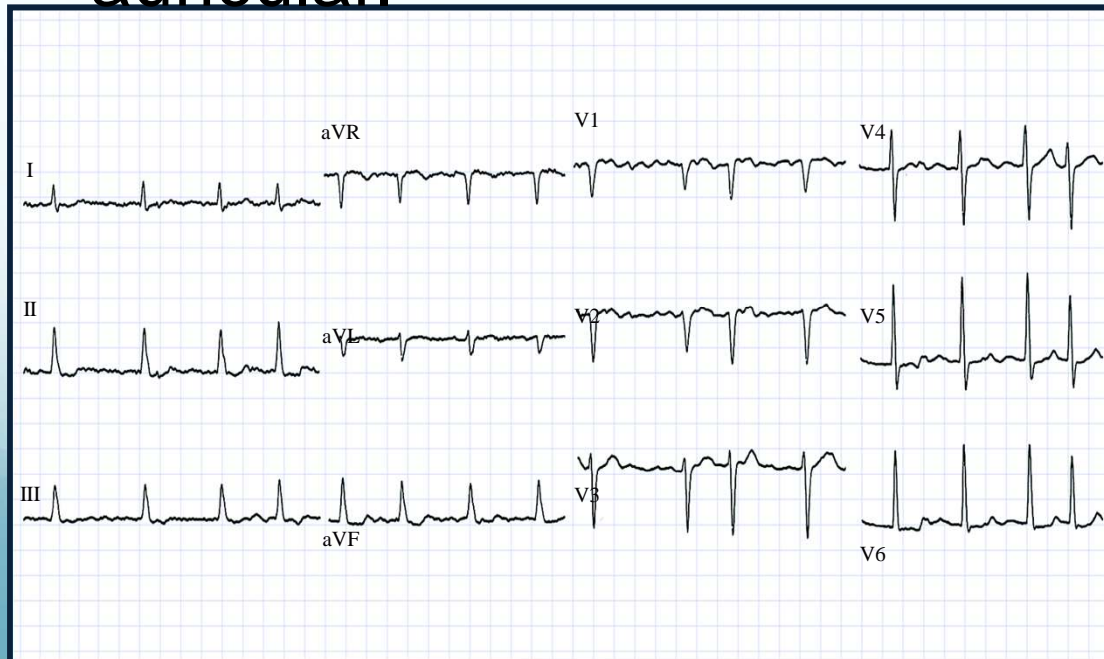
## Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Michael B. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., James G. Gougeon, M.D., Gailin Pan, Ph.D., David E. Singer, M.D., Warren Hartzler, M.D., Ph.D., Gauri Bhatnagar, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Gregory J. Hanley, M.D., Jonathan F. Piccini, M.D., Richard C. Stein, M.D., Christopher B. Granger, M.D., and J. Paul Kline, 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\*

Porcentaje al año frente a warfarina	RE-LY Dabigatrán 110 mg/12h	RE-LY Dabigatrán 150 mg/12h	ARISTOTLE Apixabán 5 mg/12h	ENGAGE-AF Edoxaban 30 mg/24h	ENGAGE-AF Edoxaban 60 mg/24h	ROCKET-AF Rivaroxabán 20 mg/24h
Diseño	<b>PROBE</b>	<b>PROBE</b>	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Edad	71,5	71,5	70	72	72	73
CHADS <sub>2</sub>	2,1	2,2	2,1	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>3,5</b>
TTR	64%	64%	62%	68%	68%	<b>55%</b>
Objetivo primario	1,54/1,71	<b>1,11/1,71</b>	<b>1,27/1,60</b>	2,04/1,80	1,57/1,80	2,12/2,42
Hemorragia mayor	<b>2,87/3,57</b>	<b>3,32/3,57</b>	<b>2,13/3,09</b>	<b>1,61/3,43</b>	<b>2,75/3,43</b>	3,60/3,45
Hemorragia cerebral	<b>0,12/0,38</b>	<b>0,10/0,38</b>	<b>0,24/0,47</b>	<b>0,26/0,85</b>	<b>0,39/0,85</b>	<b>0,26/0,44</b>
Mortalidad total	3,75/4,13	3,64/4,13	<b>3,52/3,94</b>	<b>3,80/4,35</b>	3,99/4,35	4,52/4,91
Infarto mioc.	0,72/0,53	<b>0,74/0,53</b>	0,53/0,61	0,89/0,75	0,70/0,75	0,9/1,1
Hgia digestiv	1,12/1,02	<b>1,51/1,02</b>	0,76/0,86	<b>0,82/1,23</b>	<b>1,51/1,23</b>	<b>3,2/2,2</b>

# Conclusión

- Debemos individualizar el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no valvular.
- Disponemos, además de warfarina y acenocumarol, de 3 NACOs comercializados, y un cuarto en camino, que nos ayudan a prevenir la más temible de las complicaciones de la fibrilación auricular.



## Conclusión

- Debemos individualizar el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no valvular.
- Disponemos, además de warfarina y acenocumarol, de 3 NACOs comercializados, y un cuarto en camino, que nos ayudan a prevenir la más temible de las complicaciones de la fibrilación auricular.

Gracias por  
vuestra  
atención

