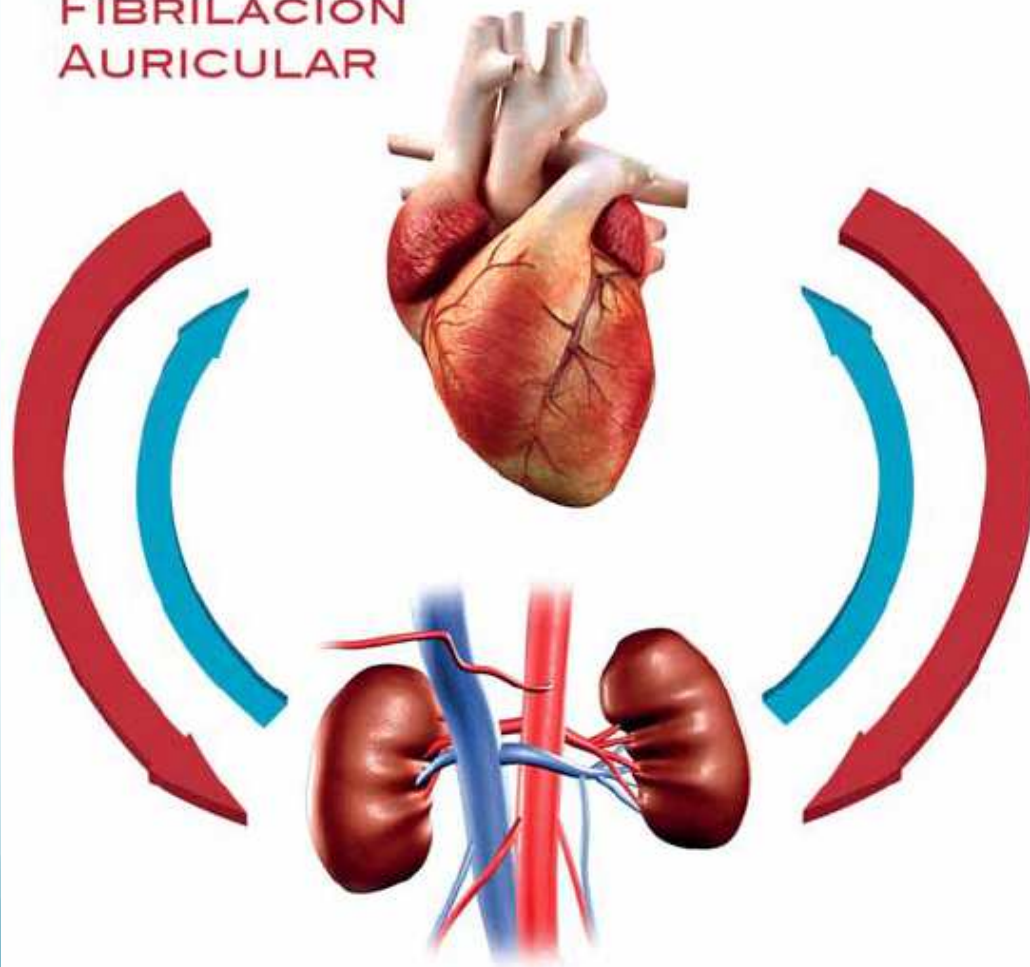


XVI REUNIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR



ZARAGOZA

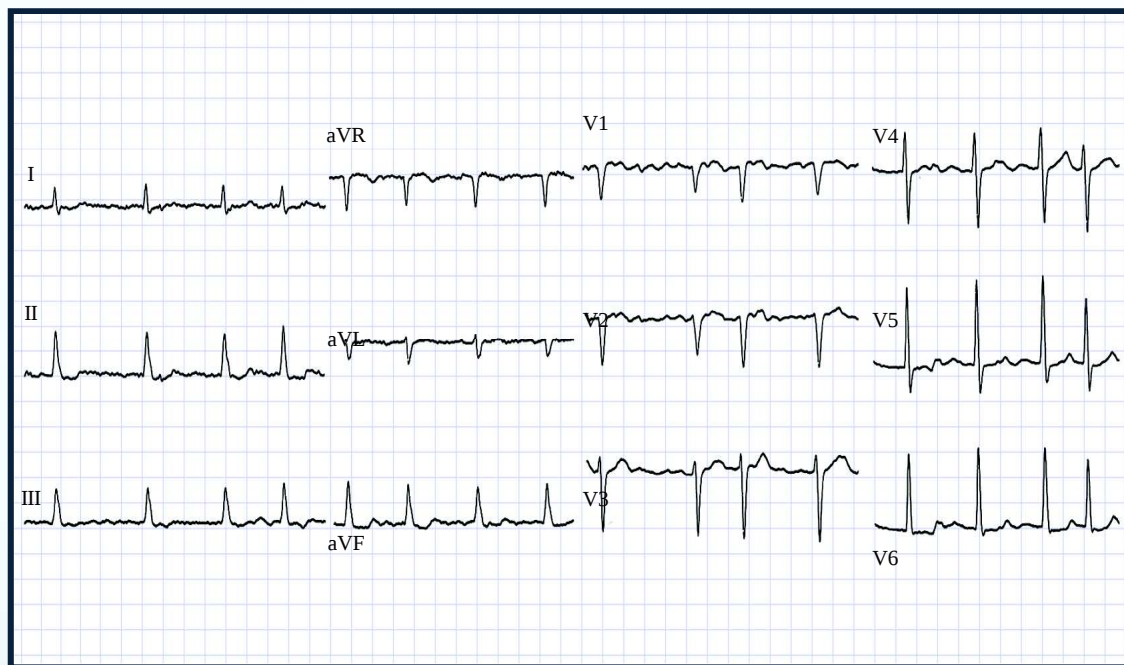
20 Y 21 DE MARZO DE 2014

AUDITORIO-PALACIO DE CONGRESOS DE ZARAGOZA

12:45-14:00 h **EN EL FOCO DE DEBATE**
NUEVOS ANTICOAGULANTES vs FÁRMACOS
ANTIVITAMINA K EN FA NO VALVULAR

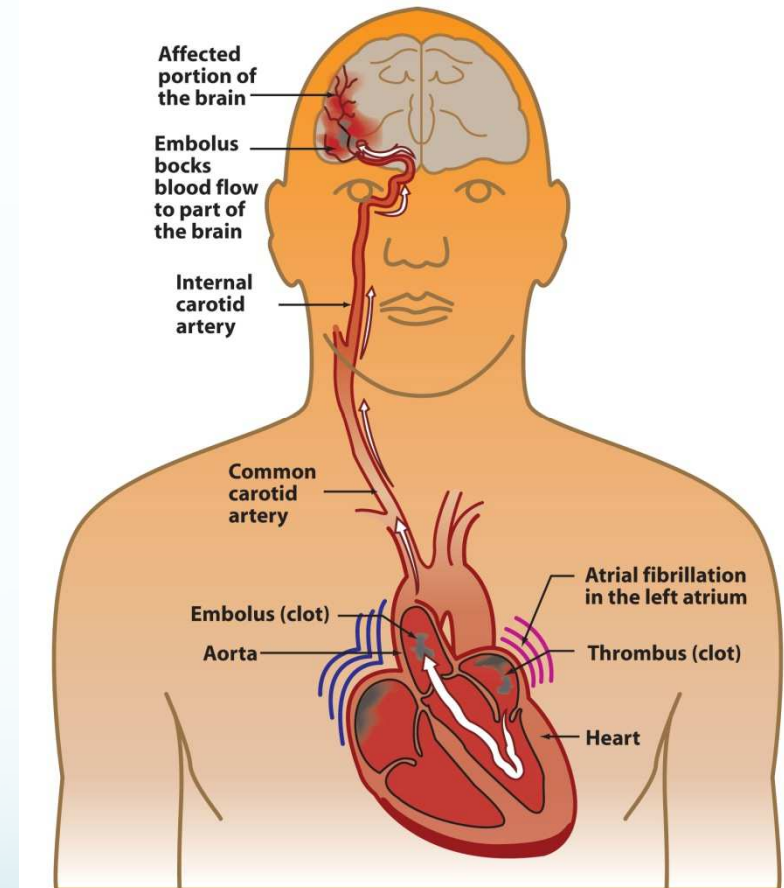
Moderador: **Dr. Emilio Casariego Vales**
Servicio de Medicina Interna
Hospital Lucas Augusti. Lugo

A favor de los NACO
Dr. José María Cepeda Rodrigo
Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Agencia Valenciana de Salud Vega Baja
Orihuela, Alicante



Fibrilación aricular e ictus

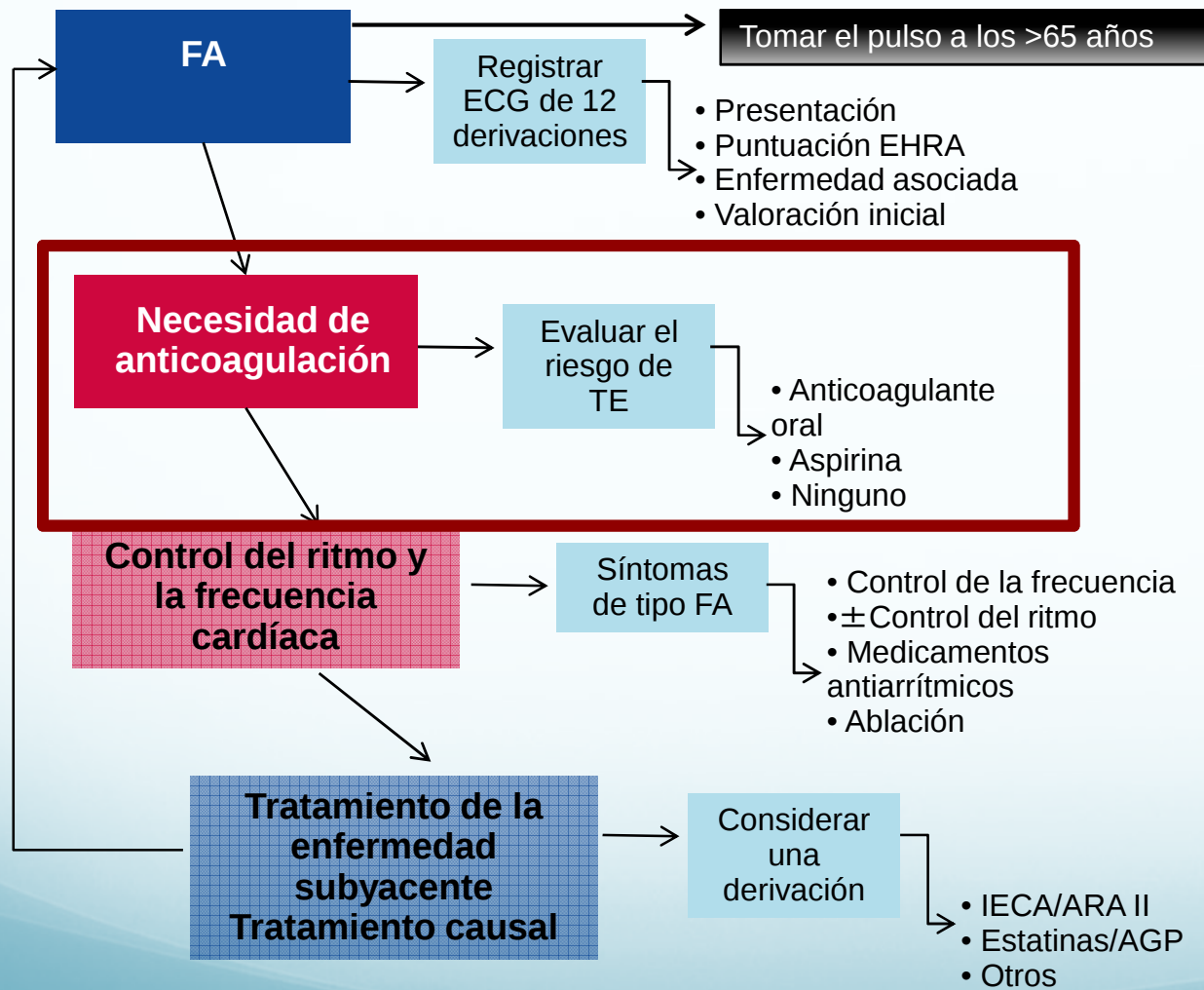
- El ictus es la complicación más devastadora de la FA:
- La incidencia de ictus en pacientes con FA es del **5%**
- Aumenta en **5 veces el riesgo de ictus**
- Aproximadamente el **15-20 % de todos los ictus están causados por FA**
- Los ictus isquémicos asociados con la FA son con frecuencia más severos: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



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

¿Cómo tratar al paciente con fibrilación auricular?

ESC 2012



Prevención ictus

Farmacológico

- **Anti Vit K:**
- Warfarina
- Acenocumarol

- **ACODs:**
- Dabigatran
- Ribaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban

ACTIVE-

FA documentada + ≥ 1 factor riesgo:

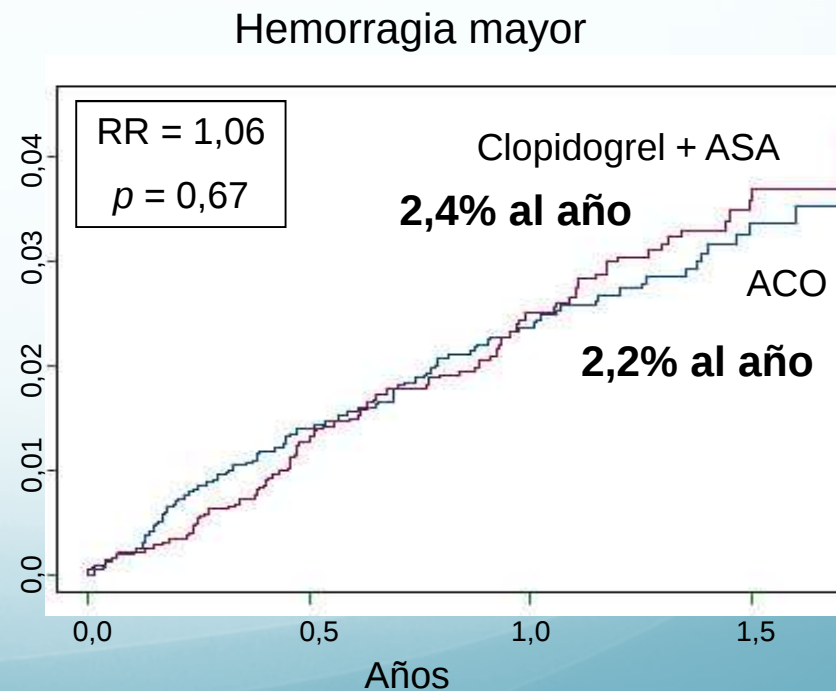
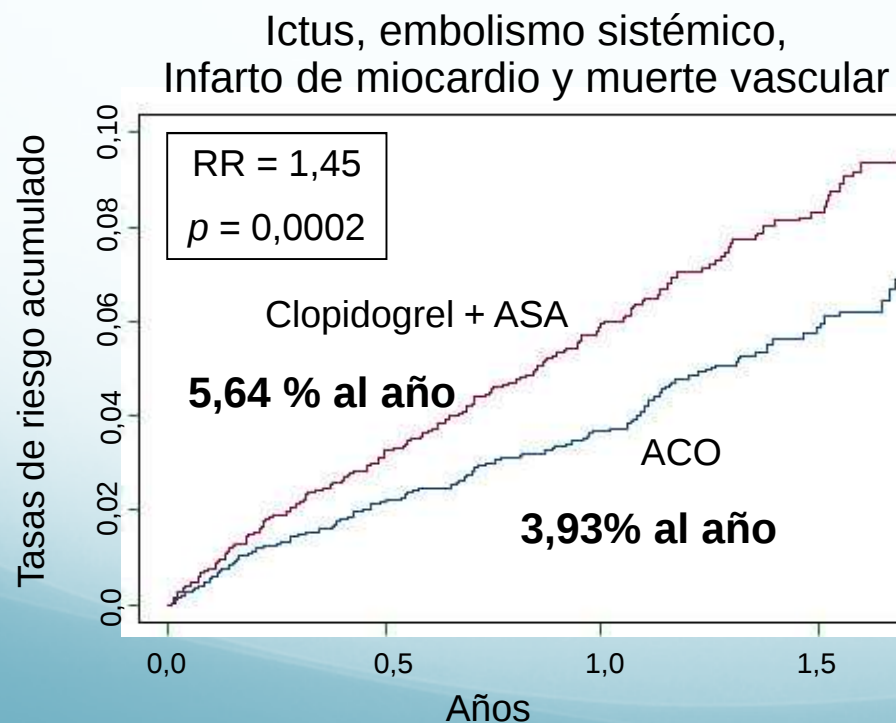
Edad ≥ 75 , Hipertensión, Ictus/TIA, LVEF <45 , EAP,
Edad 55-74 + EAC o diabetes

6500 patients

CHADS 2 Risk Score 2.0 ± 1.1

Clopidogrel+ASA

Warfarina



ORIGINAL ARTICLE

Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.B., B.S., Campbell Joyner, M.D.,
and Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil.,
for the AVERROES Steering Committee and Investigators*

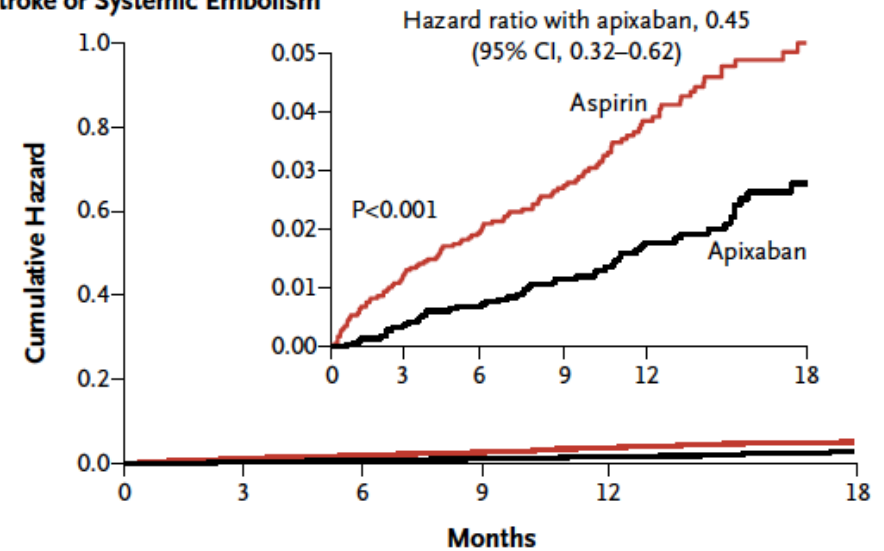
N Engl J Med 2011;364:806-17.

Classification of atrial fibrillation — no. (%)	Apixaban (N=2808)	Aspirin (N=2791)
Paroxysmal	760 (27)	752 (27)
Persistent	587 (21)	590 (21)
Permanent	1460 (52)	1448 (52)
CHADS ₂ [†]		
Mean score	2.0±1.1	2.1±1.1
Score — no. (%)		
0 or 1	1004 (36)	1022 (37)
2	1045 (37)	954 (34)
≥3	758 (27)	812 (29)

- En pacientes con FA y riesgo elevado de ictus, a los que no se administra un antiVitK, apixaban, comparado con aspirina

reduce significativamente el riesgo de ictus,
sin aumento del riesgo de sangrado mayor ni de hemorragia intracraneal.
- Por tanto, el beneficio clínico neto de apixaban en estos pacientes es sustancial.

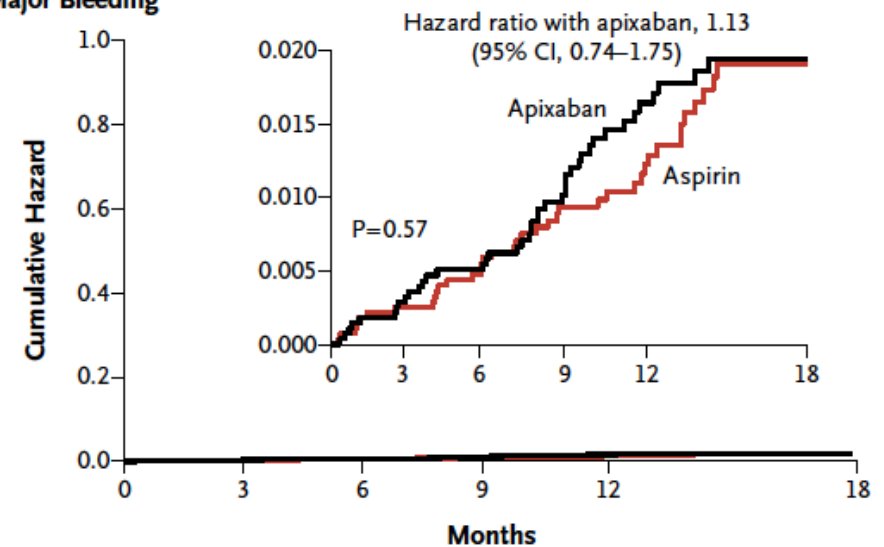
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

B Major Bleeding



No. at Risk

Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

¿A quién?

Riesgo de tromboembolismo y hemorragia

CHA₂DS₂-VASc		CHA ₂ D S ₂ - VASc	Tasa ACV (% año)	HAS- BLED	Hemo- rragia mayor (% año)	Riesgo alto ≥ 3 puntos	
	Puntuación						
C HF	1	0	0,84	0	1,2	H	Hipertensión 1
H TA	1	1	1,75	1	2,8	A	Anomalías renales/hepáticas 1 o 2
A ge (edad) ≥ 75	2	2	2,6	2	3,6	S	Stroke (ictus) 1
D iabetes	1	3	3,2	3	6,0	B	Bleeding (sangrado) 1
S troke (ictus)/AIT/TE	2	4	4,0	4	9,5	L	Lábil INR 1
Enfermedad V ascular	1	5	6,7	5	7,4	E	Edad avanzada (>75) 1
A ge (edad) 65-75	1	6	9,8			D	Drogas/alcohol 1 o 2
S exo (i.e. femenino)	1	7	9,6				
		8	6,7				
		9	15,2				

Trombosis

Hemorragia



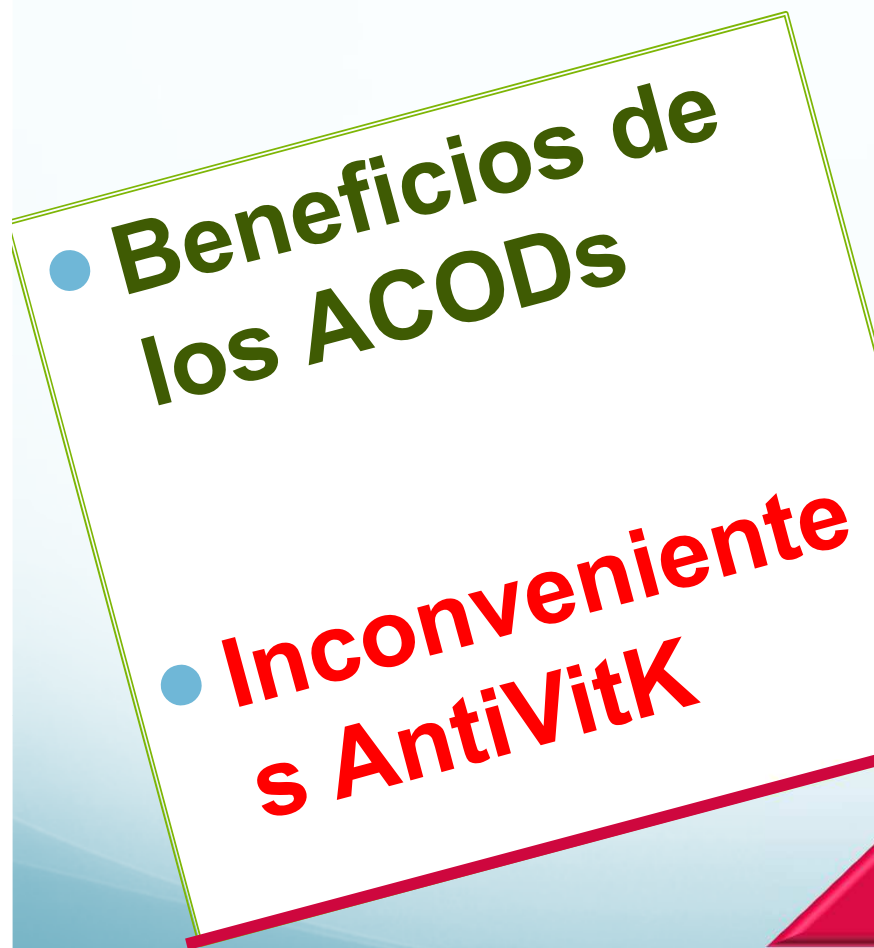
Beneficio de los ACODs

Inconvenientes AntiVitK

Beneficio de AntiVitK

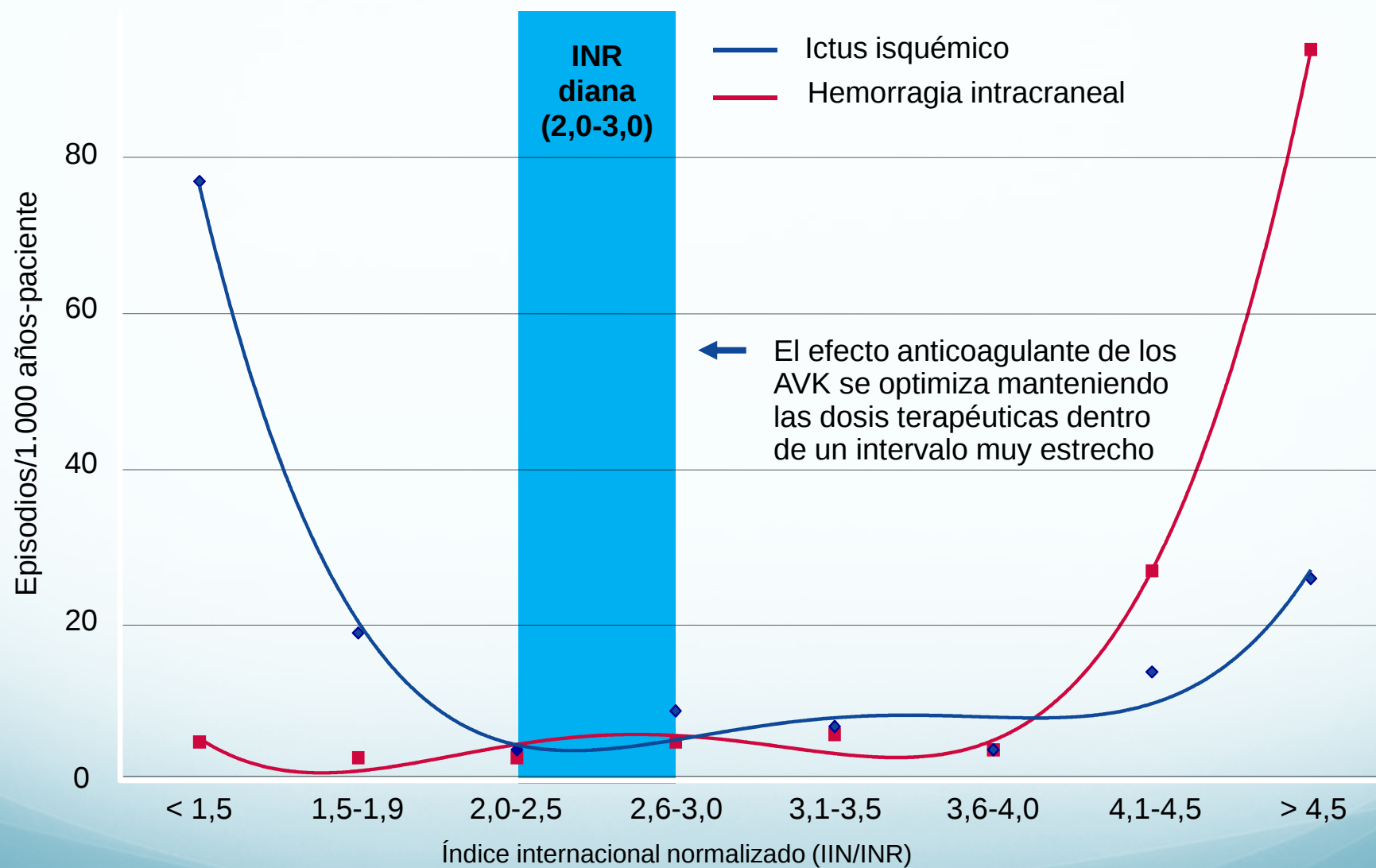
Inconvenientes de ACODs







Intervalo terapéutico estrecho con antagonistas de la vitamina K



Hylek EM, et al. N Eng J Med 2003;349:1019-26.

Tiempo de INR en rango terapéutico

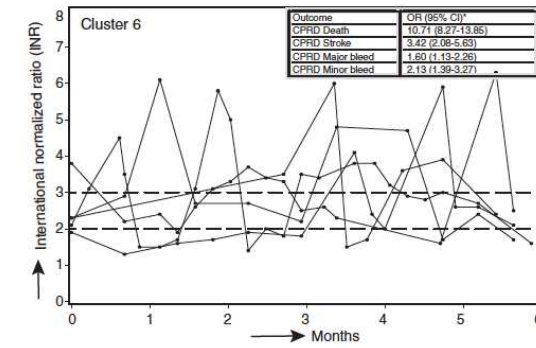
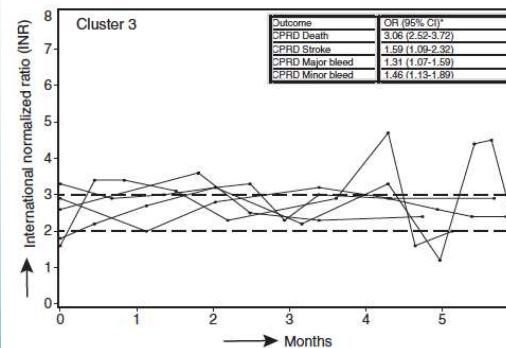
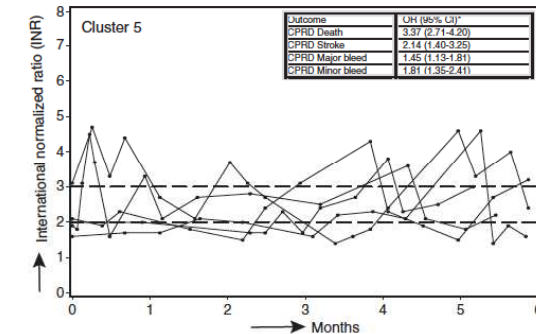
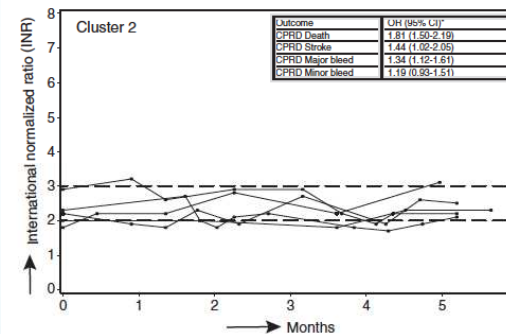
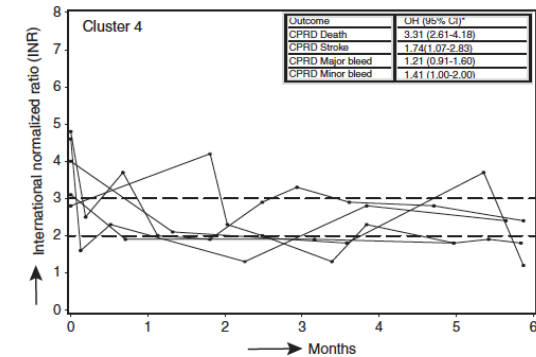
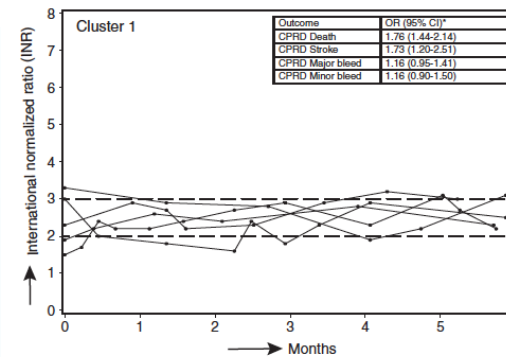
Comparación de los resultados entre los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina de forma aleatoria según el control de anticoagulación

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

The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation

27 381 pacientes
Edad media 73 años
Seguimiento 3 años

OR para mortalidad
fue 3.76 (95% IC 3.03–
4.68) en pacientes con
< 30% TTR
comparados con
pacientes con 100%
TTR.



A net clinical benefit analysis of warfarin and aspirin on stroke in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study

- 70.766 pacientes
- >18 años con FA o flutter diagnosticado por 1º vez
- Edad media 74,1 años
- Seguimiento medio 3,3 años

Beneficio clínico neto de warfarina estratificado según la intensidad de la anticoagulación

	Adjusted RD*†		Net clinical benefit (strokes prevented per 100 persons)	
	Ischemic stroke ‡	Intracranial hemorrhage ‡	Weight = 1	Weight = 1.5
Current use of warfarin monotherapy	0.70 (0.58, 0.82)	0.07 (0.00, 0.15)	0.63 (0.49, 0.77)	0.59 (0.45, 0.73)
Below therapeutic range (INR: <2)	0.14 (-0.30, 0.58)	0.04 (-0.09, 0.17)	0.10 (-0.36, 0.56)	0.08 (-0.38, 0.54)
Within therapeutic range (INR: 2-3)	0.62 (0.38, 0.86)	0.03 (-0.06, 0.13)	0.59 (0.33, 0.85)	0.57 (0.31, 0.83)
Above therapeutic range (INR: >3)	0.36 (-0.14, 0.86)	0.56 (0.16, 0.96)	-0.20 (-0.84, 0.44)	-0.49 (-1.13, 0.15)

El beneficio clínico neto de warfarina se limita a los pacientes que están en rango terapéutico

Azoulay et al. BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12:49

Limitaciones del tratamiento con antagonistas de la vitamina K

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

**Interacciones con
los alimentos**

**Numerosas
interacciones
farmacológicas**

**Respuesta
impredecible**

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

**Control
sistemático de la
coagulación**

**Ajustes frecuentes
de la dosis**

**Aparición/desapari-
ción lenta de la
acción**

**Peligro si el INR
está fuera del
objetivo (2-3)**

**Casi el 50% de los pacientes con FA subsidiarios de anticoagulación
no recibe tratamiento anticoagulante.**

Comparación de la warfarina con los nuevos anticoagulantes

	Warfarina	Nuevos anticoagulantes
Comienzo	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fija
Efecto en los alimentos	Sí	No
Interacción con el fármaco	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta

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 Gerdas, 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

N Engl J Med 2013; 369:2093-2104

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., 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*

RE-LY

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*

RE-LY

- FA con ≥ 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

TTR
64%

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

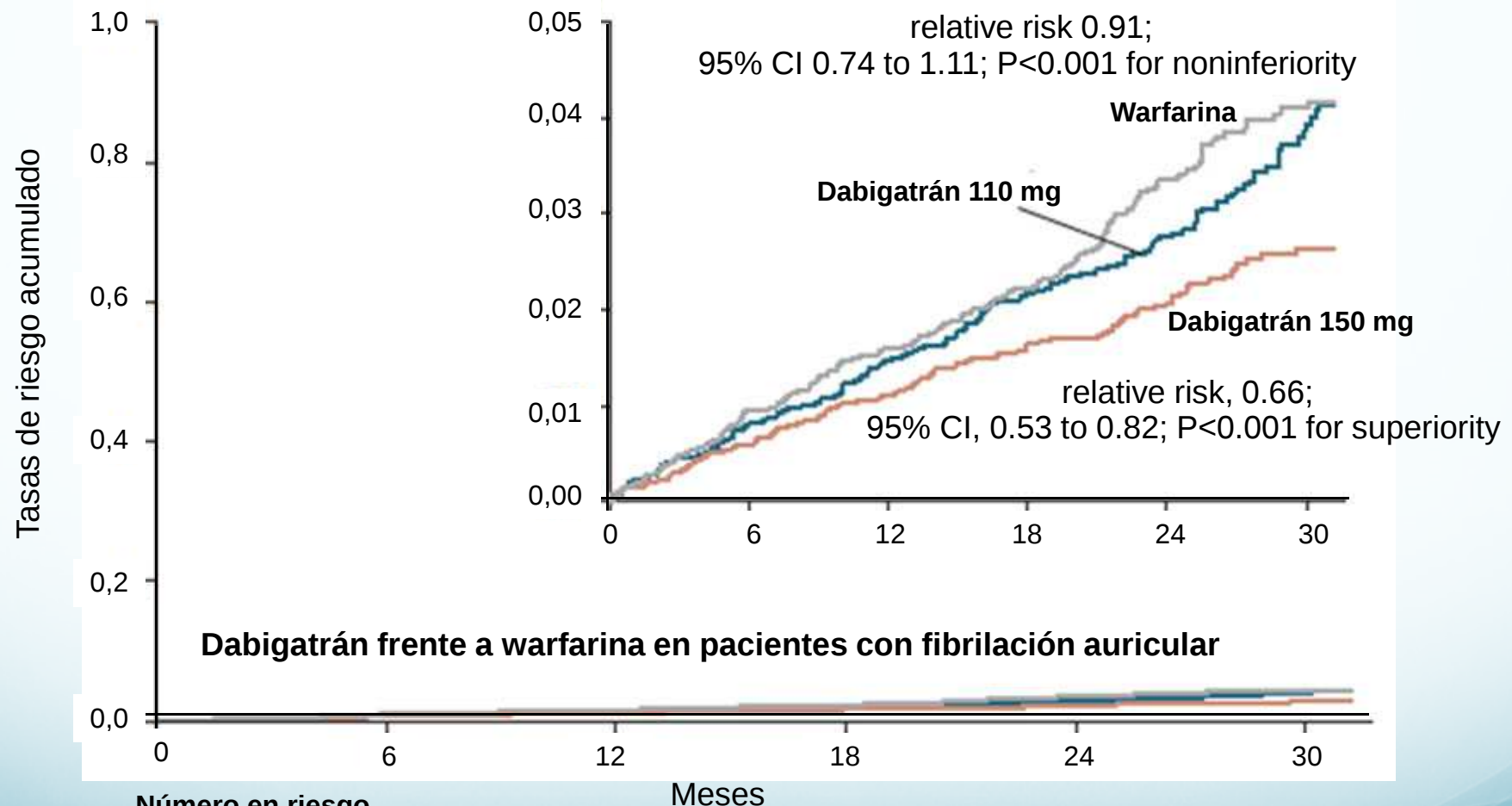
Dabigatrán
etexilate
110 mg BID
 $n = 6.015$

Dabigatrán
etexilate
150 mg BID
 $n = 6.076$

El 99,9% completó el estudio

RE-LY. Resultados

Ictus o embolismo sistémico



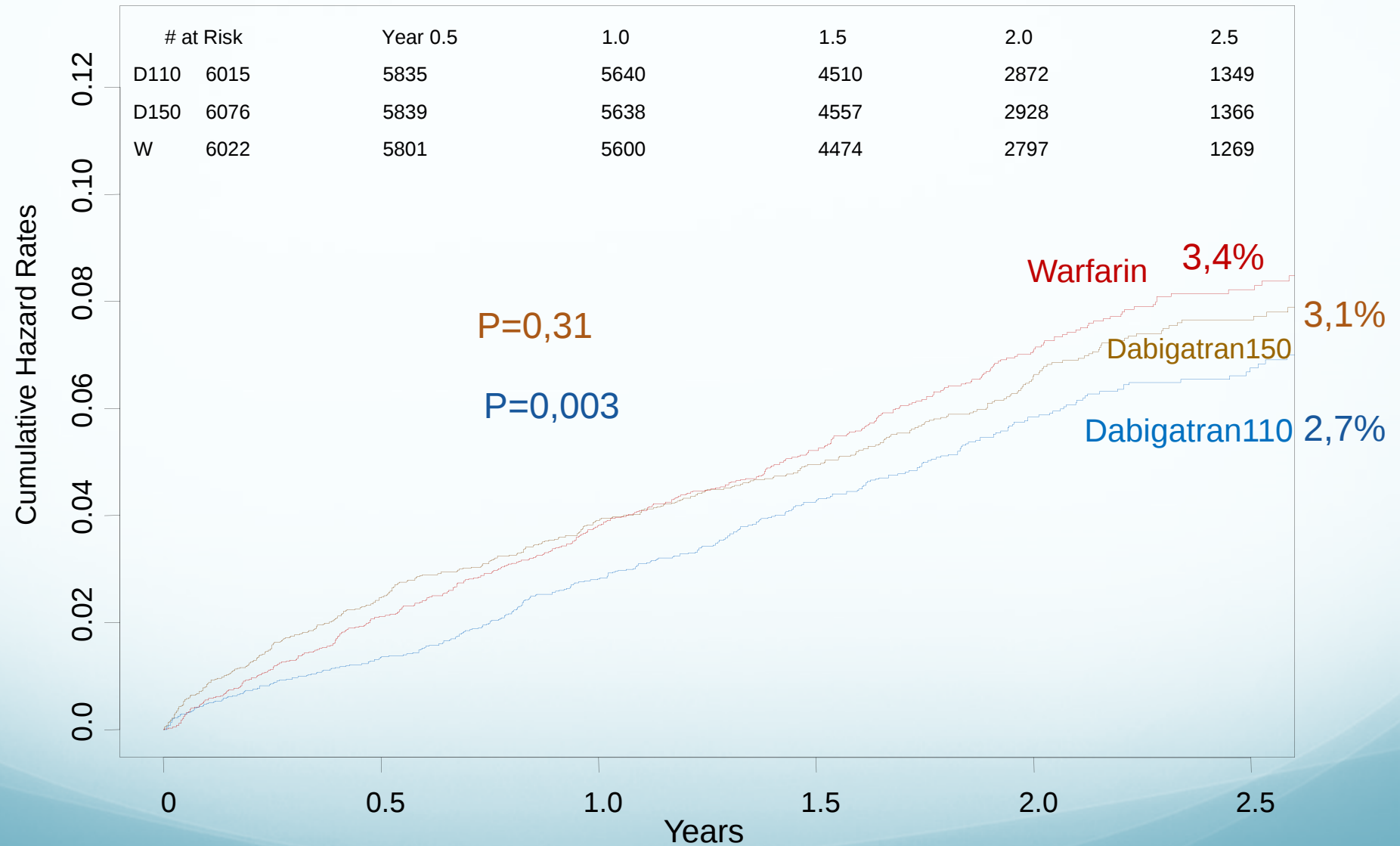
Número en riesgo

	0	6	12	18	24	30
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

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

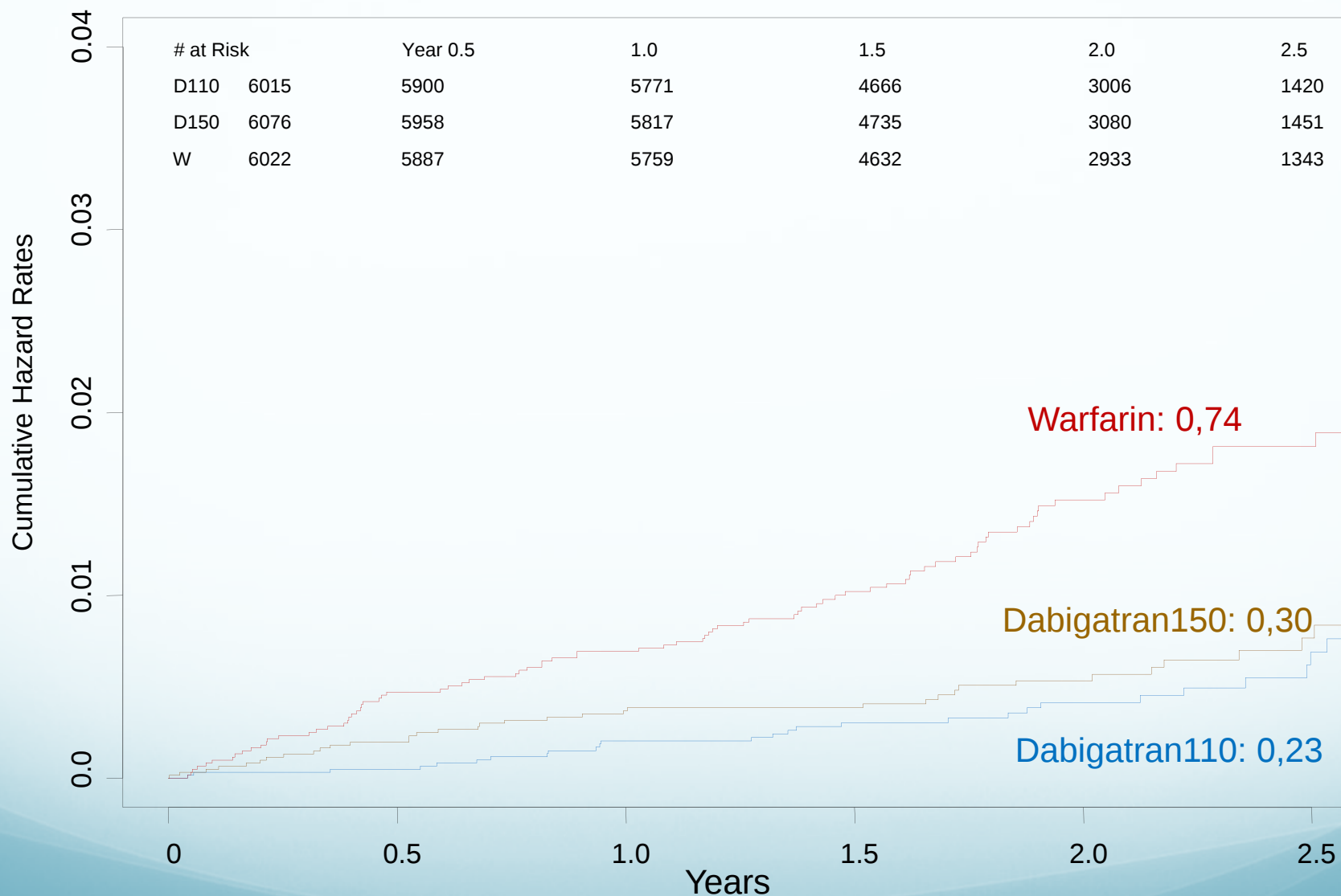
RE-LY

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

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*

ROCKET-AF

Diseño del estudio

Fibrilación Auricular +

Putuación promedio
CHADS: 3,5

Factores de riesgo

- ACV, AIT o embolia sistémica (55%)

0

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)

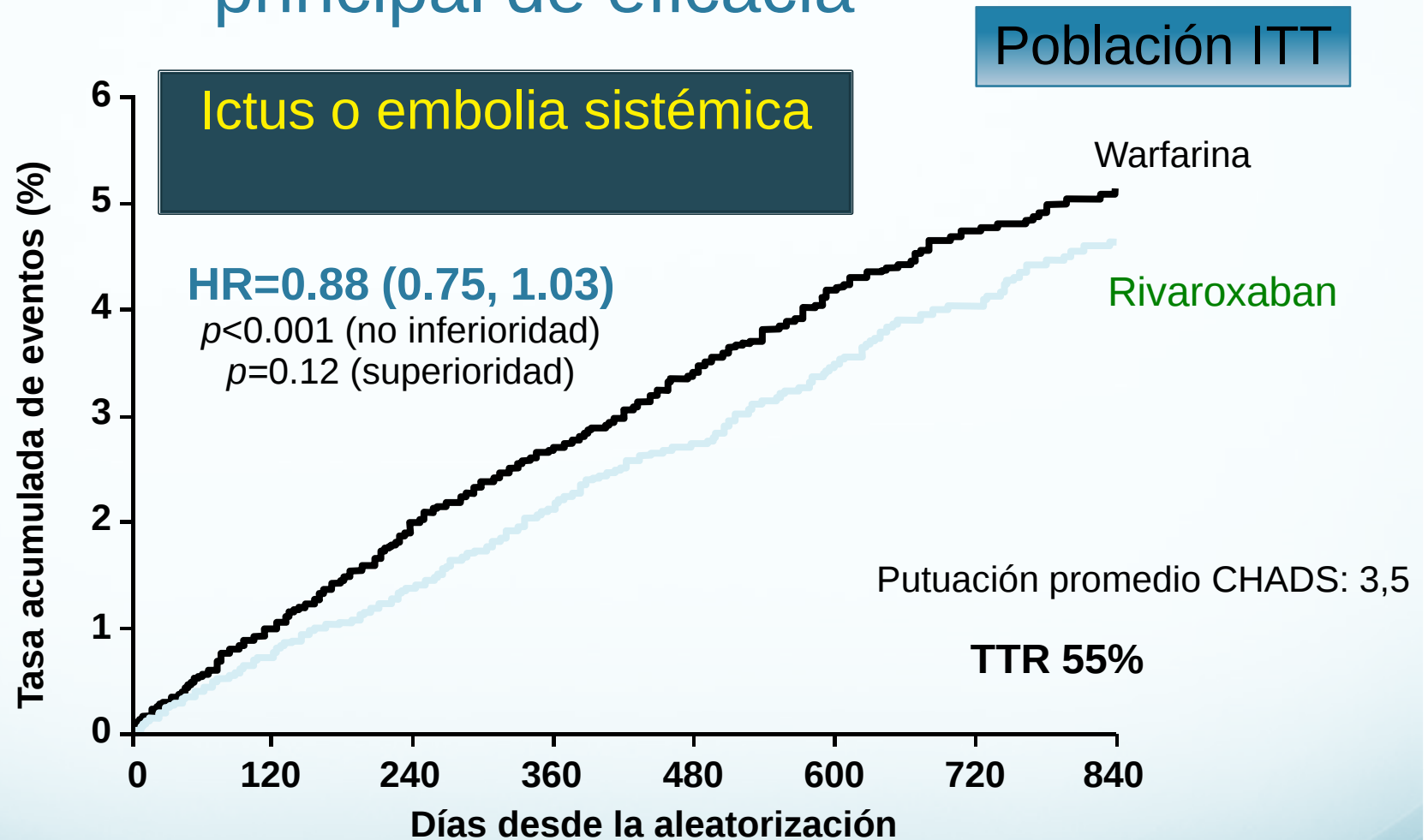
TTR 55%

Monitorización mensual

Adherencia a los estándares de cuidados recomendados en las guías

Objetivo primario: Ictus o embolismo sistémico no-SNC

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

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

ARISTOTLE

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 Gerales, 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*

Fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo de ictus

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 75 años
- Ictus previo ALT o E
- IC o FEM $\leq 40\%$
- Diabetes mellitus
- Hipertensión

Algoritmo de

double ended double
epimastigotomies
($n = 13, 20$)

Criterios de exclusión

- Válvulas cardíacas mecánicas
- Insuficiencia renal crónica
- Necesidad de Aspirin[®] más tienopiridina (Effier[®], Plavix[®])

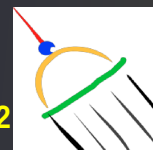
Doixabán 5 mg oral c/12
(2,5 mg BID en población especial)

Warfarin
(INR 3)

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

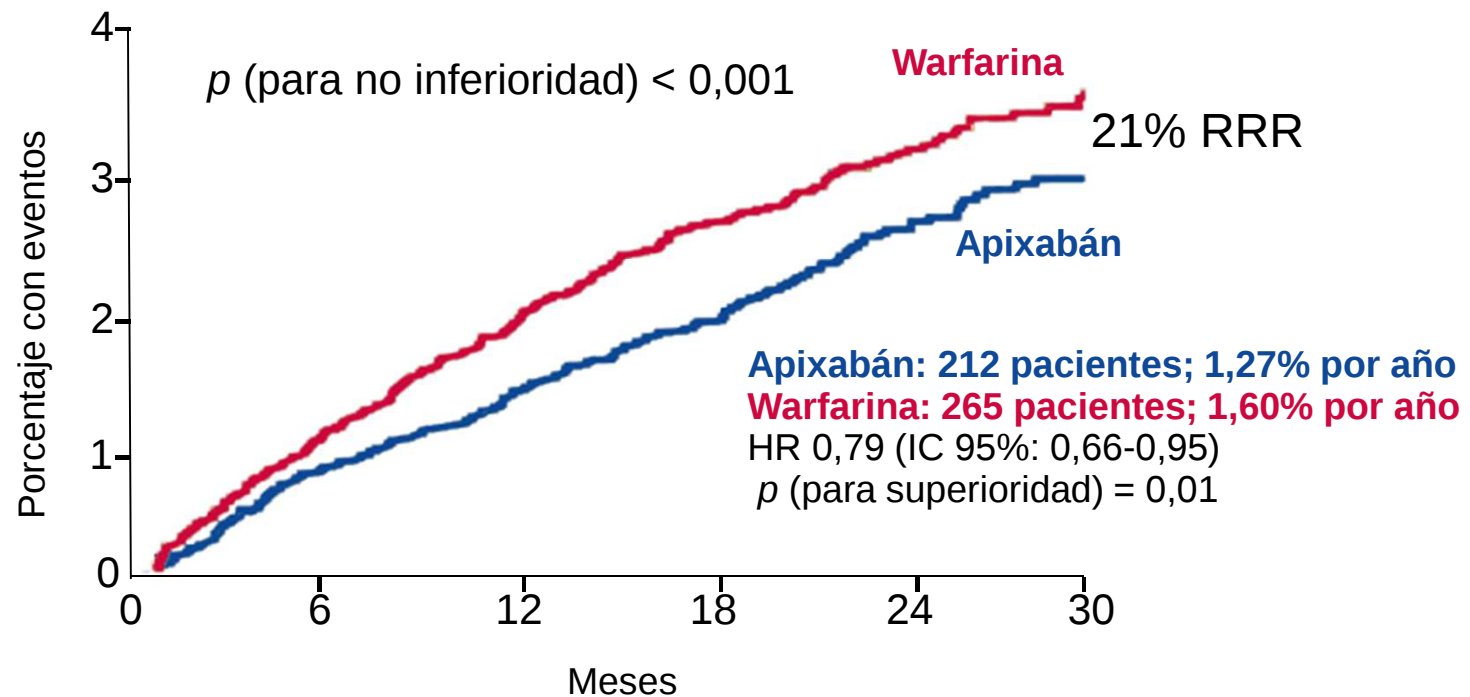
Variable primaria: Ictus o embolia sistémic

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



ARISTOTLE. Resultados

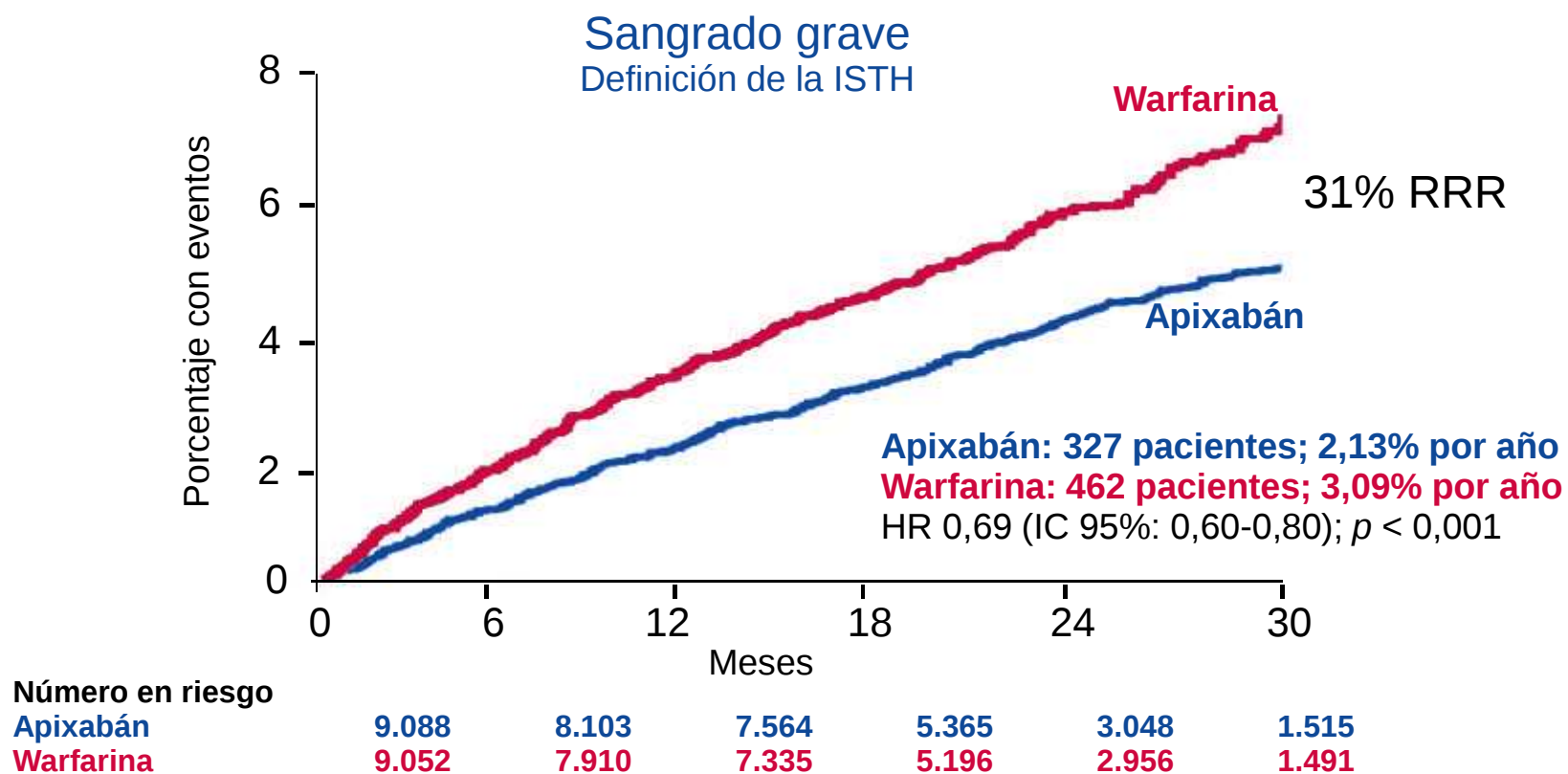
Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica



Número en riesgo

Apixabán	9.120	8.726	8.440	6.051	3.464	1.754
Warfarina	9.081	8.620	8.301	5.972	3.405	1.768

Objetivos de seguridad



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

ARISTOTLE. Resultados

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.

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

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*



Study Design



N=21,105

AF on electrical recording ≤ 12 mo
Intended oral anticoagulant
 $\text{CHADS}_2 \geq 2$

Exposure strategy: patients anticipated
to have increased drug exposure received a
50% dose reduction

R

$\text{CHADS}_2: 2,8$

Randomization stratified by
1. CHADS_2 2-3 vs 4-6
2. Increased Drug Exposure

Low exposure strategy
Edoxaban 30 mg QD

High exposure strategy
Edoxaban 60 mg QD

Active control:
warfarin
(INR 2.0 – 3.0)

Median duration of follow up 24-months

Primary objective
Edoxaban: therapeutically as good as warfarin

TTR: 68%

1° endpoint = stroke or SEE (non-inferiority boundary HR 1.38)

2° endpoint = stroke or SEE or all-cause mortality

Safety endpoints = major bleeding, hepatic function

AF, atrial fibrillation, mo, months; QD, once daily; HR, hazard ratio

SEE, systemic embolic event; INR, International Normalised Ratio

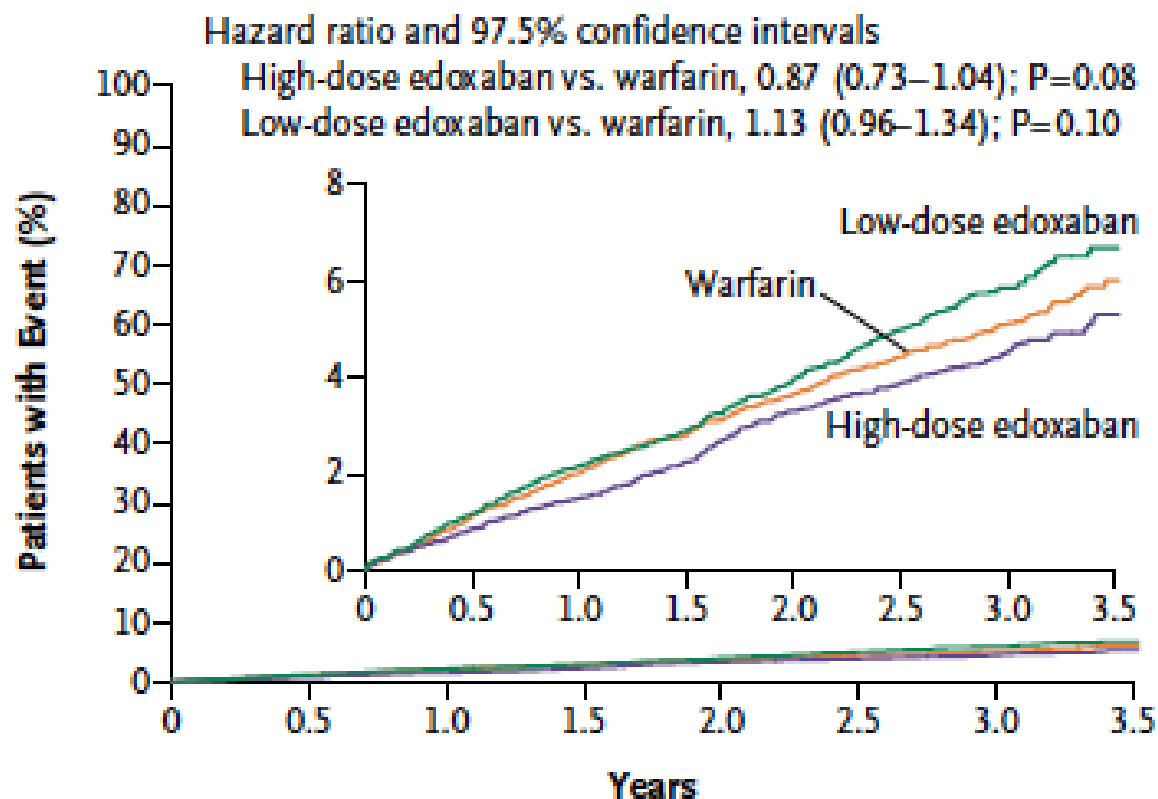
Ruff et al. Am Heart J 2010;160:635-641

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., Jindrich Spinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiko Kuretsune, M.D., Joshua Becker, Ph.D., Mingqiao 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*

ENGAGE AF – TIMI 48

A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk

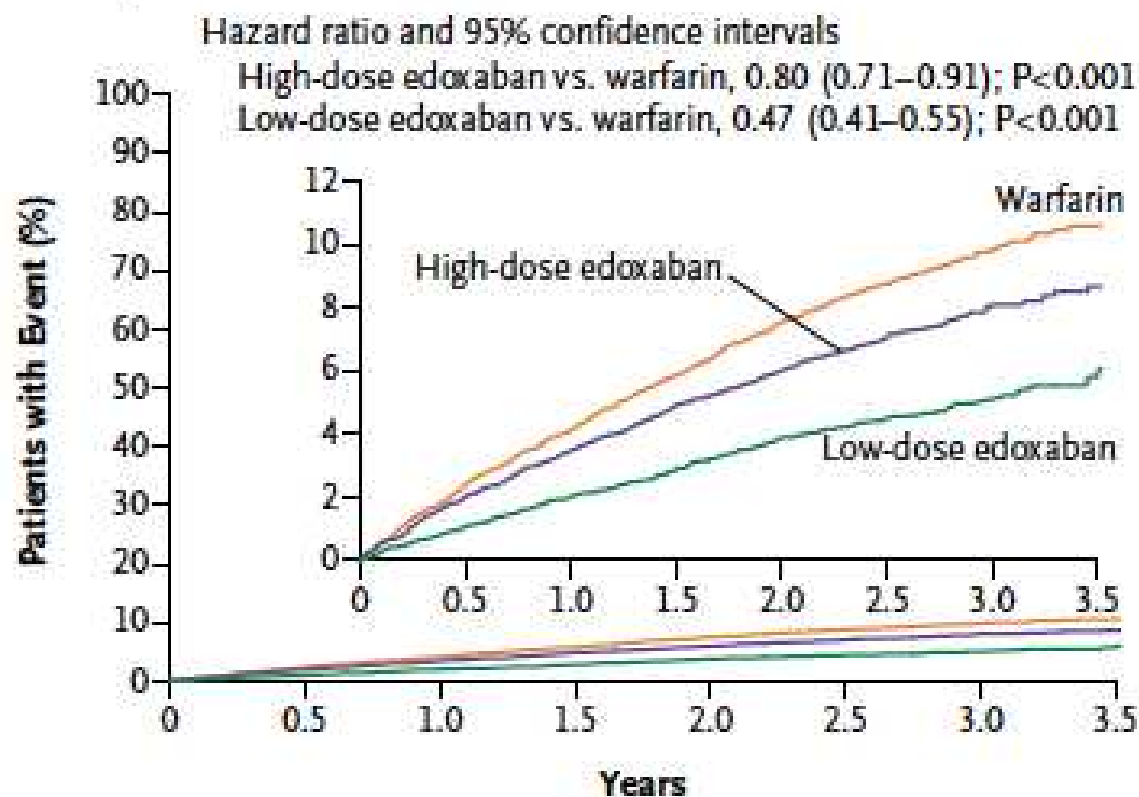
Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

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 Kuretsune, M.D., Joshua Becker, Ph.D., Mingqun 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*

ENGAGE AF – TIMI 48

B Major Bleeding



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

Ensayos clínicos en fase 3	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE REESTABLISHED IN 1962SEPTEMBER 17, 2009VOL. 361NO. 12 Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salm Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Ezekowitz, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amir Parvizi, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Healy, Ph.D., Ellison Thrombides, B.A., Jeanne Varroene, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhao, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harold Danon, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Jones, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*		The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE ESTABLISHED IN 1851SEPTEMBER 15, 2011VOL. 361NO. 13 Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Christopher E. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.Sc., John V. McNamee, M.D., Steven D. Lopes, M.D., Ph.D., Russell H. White, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hiram S. Goldstein, Ph.D., Jodi Anand, M.D., Charles M.D., Allen Antonson, M.D., Ph.D., N. Cecilia Bala, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. David Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., Ch.B., Greg Egi, M.D., David Garcia, M.D., Margaret Gerstein, Ph.D., Kenneth J. Grice, M.D., Sergio Gullotta, M.D., Ph.D., Steve Goto, M.D., Antonio G. Haimovici, M.D., William Hershenson, M.D., John Himmelfarb, M.D., Steven Hahn, M.D., Ph.D., Peter Janiak, M.D., Mark Jones, M.D., Jonathan Kopecký, M.D., Peter Kuo, M.D., Alexander Pasterkamp, M.D., Frank W.A. Verhaegh, M.D., Ph.D., Jochen 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., 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 Kozuma, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Mingqiao 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*	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE ESTABLISHED IN 1851SEPTEMBER 8, 2011VOL. 361NO. 10 Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Manish R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Julian Garg, M.S., Goutham Rao, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hahn, M.D., Ph.D., Gerson Borchardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Gerson Hahn, M.D., Jonathan P. Rosta, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Hsieh, M.D., John F. Padua, 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
Diseño	PROBE	PROBE	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Edad	71,5	71,5	70	72	72	73
CHADS ₂	2,1	2,2	2,1	2,8	2,8	3,5
TTR	64%	64%	62%	68%	68%	55%
Objetivo primario	1,54/1,71	1,11/1,71	1,27/1,60	2,04/1,80	1,57/1,80	2,12/2,42
Hemorragia mayor	2,87/3,57	3,32/3,57	2,13/3,09	1,61/3,43	2,75/3,43	3,60/3,45
Hemorragia cerebral	0,12/0,38	0,10/0,38	0,24/0,47	0,26/0,85	0,39/0,85	0,26/0,44
Mortalidad total	3,75/4,13	3,64/4,13	3,52/3,94	3,80/4,35	3,99/4,35	4,52/4,91
Infarto mioc.	0,72/0,53	0,74/0,53	0,53/0,61	0,89/0,75	0,70/0,75	0,9/1,1
Hgia digestiv	1,12/1,02	1,51/1,02	0,76/0,86	0,82/1,23	1,51/1,23	3,2/2,2

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation

Michael D. Ezekowitz, MD, MBChB, J. Connolly, MD, H. Aikens, BA, Sean Yang, MSc, Paul A. Reilly, MD, and the ARISTOTLE Study Group

Prevention of Thromboembolism with rivaroxaban in patients with atrial fibrillation

J. Connolly, MD, H. Aikens, BA, R. C. D. et al.

in patients with atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial

DIFFERENT TYPES OF ATRIAL FIBRILLATION

JACC April 5, 2017
Volume 57, Issue 14

Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: results from the RE-LY trial

Hans-Christoph Grottel, MD, J. Connolly, MD, Lars Wallentin, MD, Paul A. Reilly, MD, Sean Yang, MD, Denis Xavier, MD, and the RE-LY Study Group

Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial

Embolism and duration of atrial fibrillation



American Heart Association

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran) Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

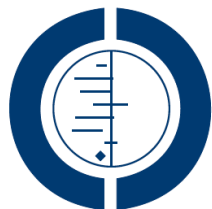
Comparative Effectiveness of Warfarin and Newer Oral Anticoagulants for the Long-term

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation (Review)

Bruins Slot KMH, Berge E



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Novel Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage: A Meta-Analysis

by Davide Caporali, Ferrarotto Hospital and ETNA Foundation, Catania

New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage: Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

Saurav Chatterjee, MD; Partha Sardar, MD; Giuseppe Biondi-Zoccal, MD; Dharam J. Kumbhani, MD, SM, MRCP

Systematic Review of Atrial Fibrillation

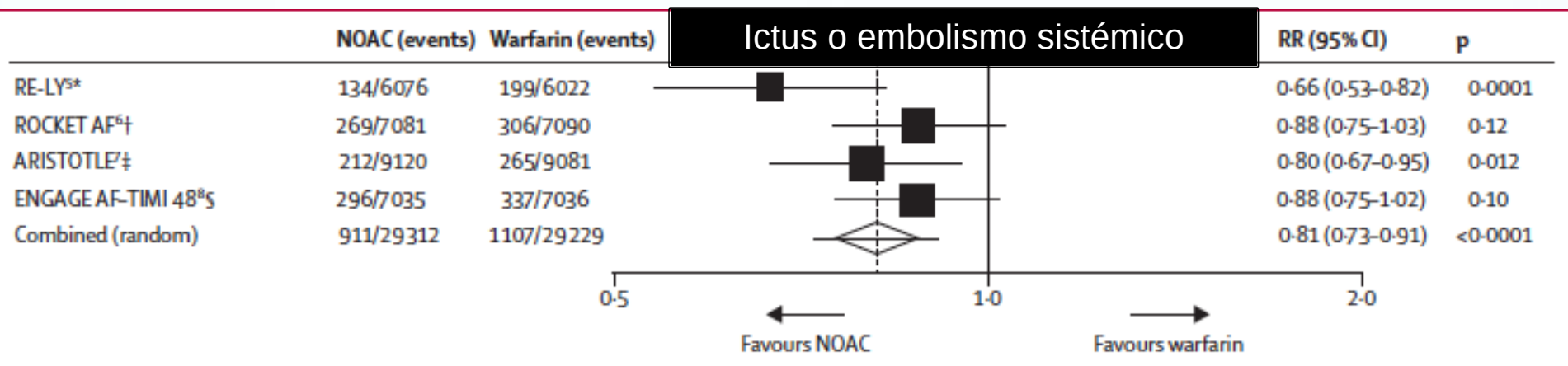
Meta-analysis of dabigatran, rivaroxaban, and apixiban in patients with atrial fibrillation

by N. Argente, Instituto Vascular de Rosario

Brigham and Women's Hospital

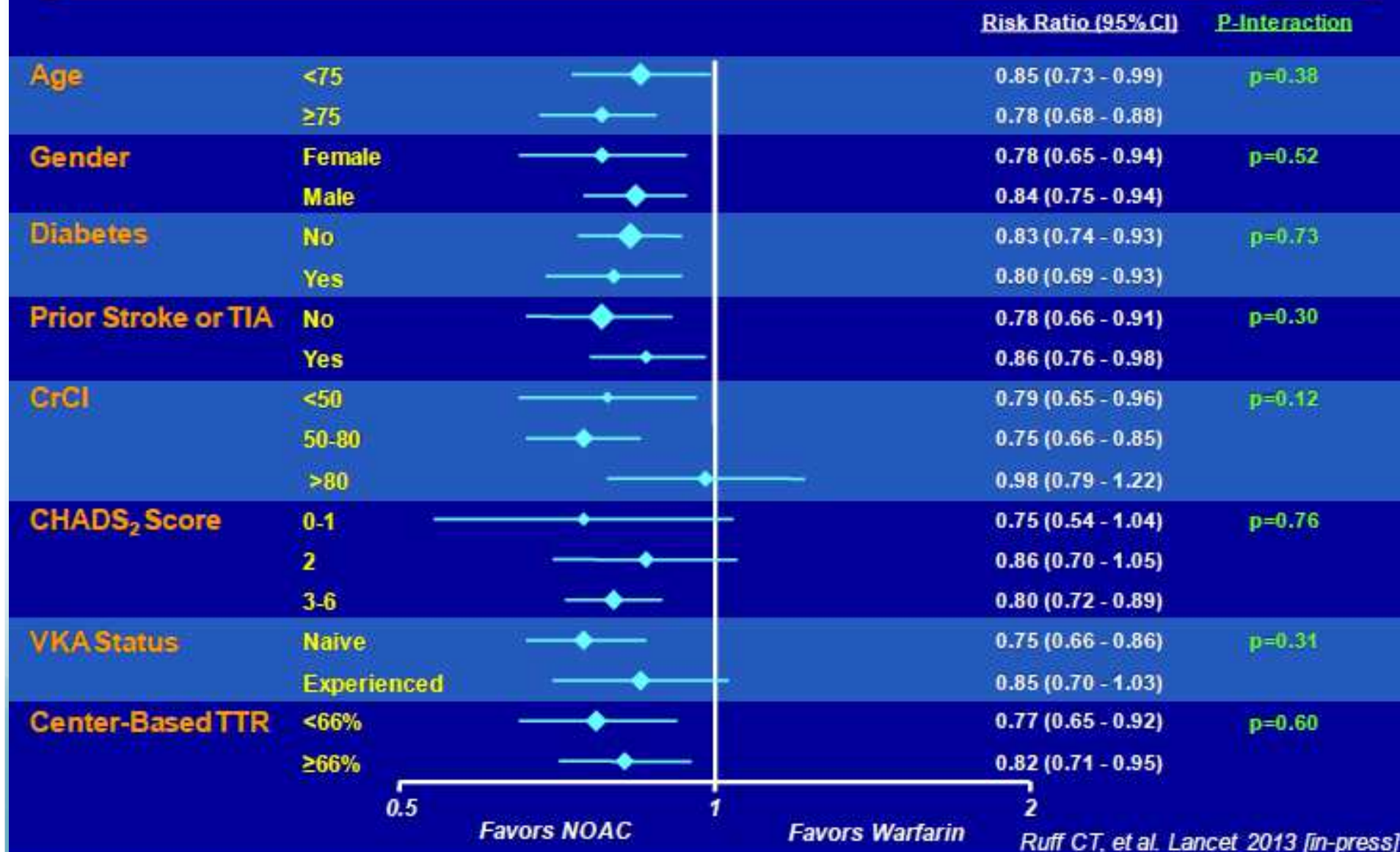
Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



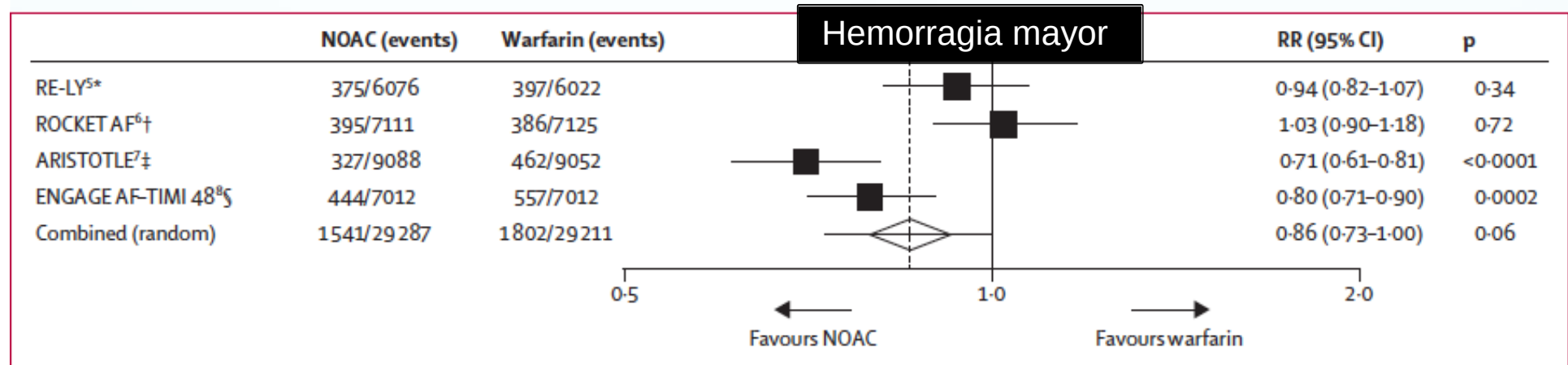
Dabigatran 150 mg dos veces al día.
Rivaroxaban 20 mg una vez al día.
Apixaban 5 mg dos veces al día.
Edoxaban 60 mg una vez al día.

Subgroups: Stroke or SEE



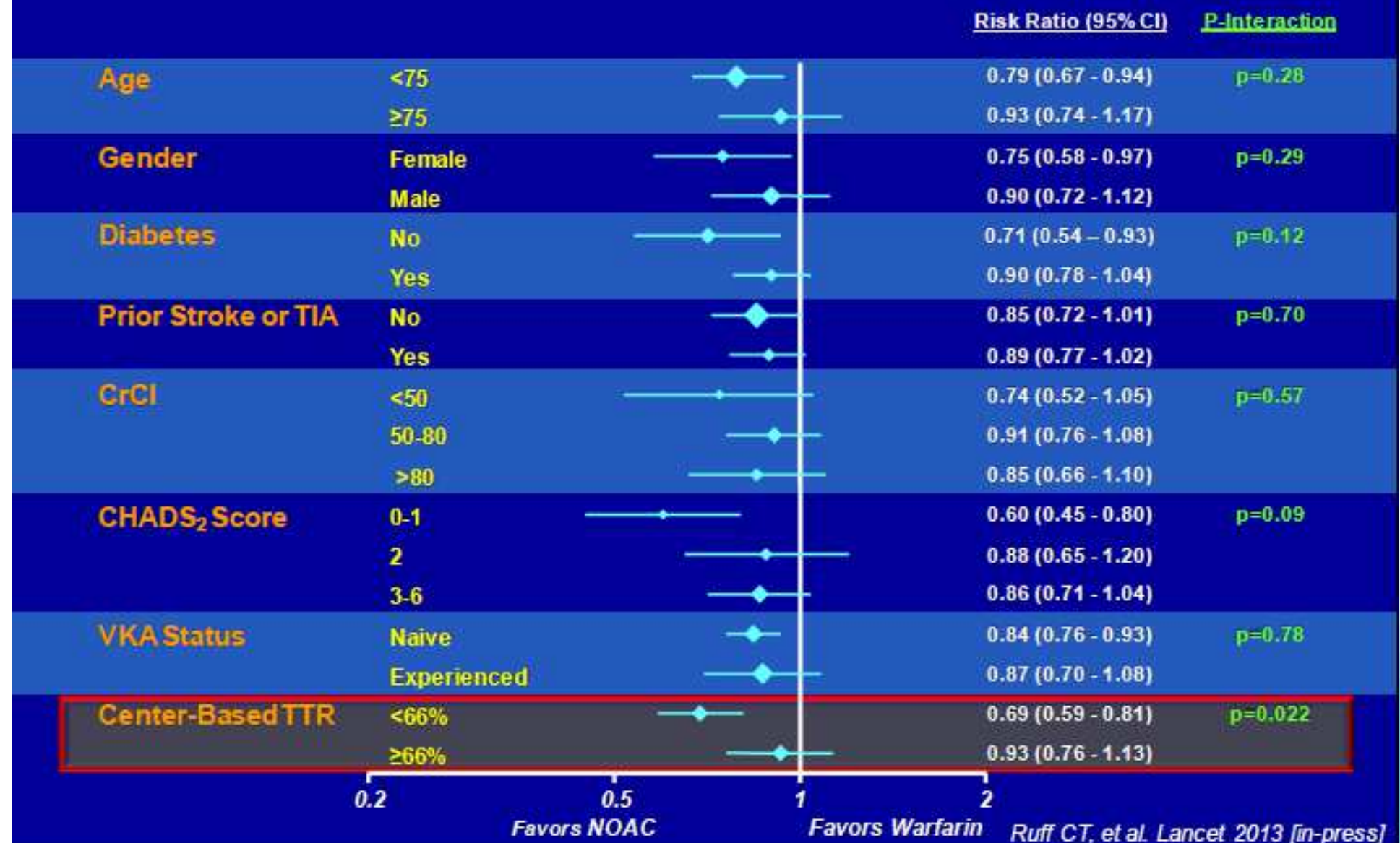
Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



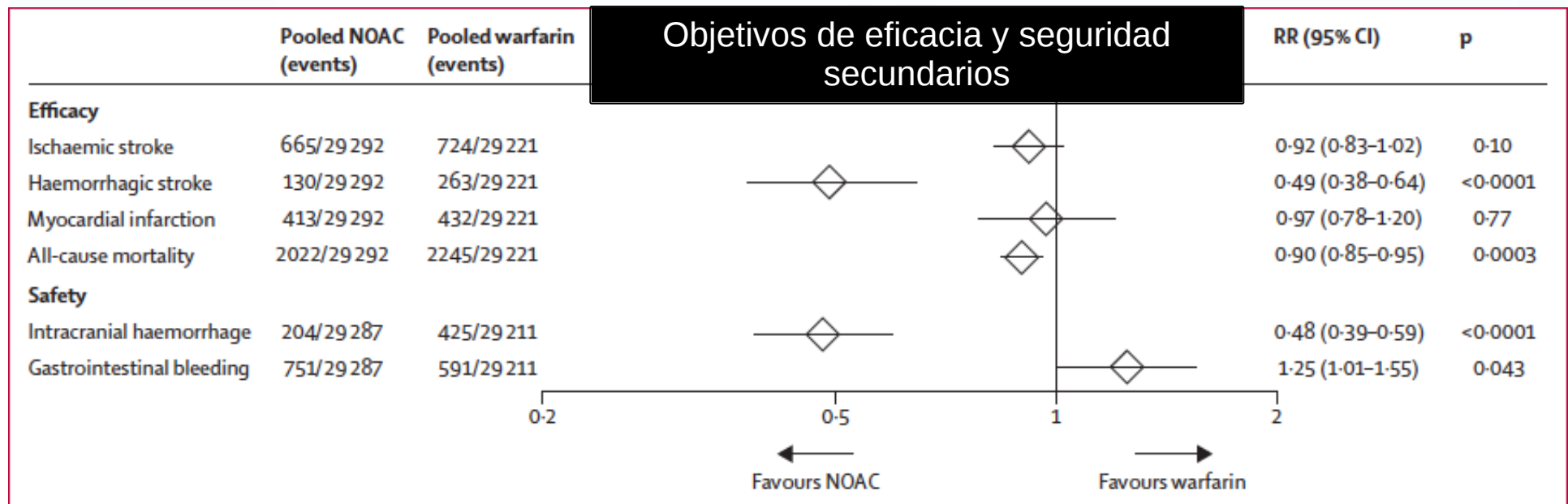
Dabigatran 150 mg dos veces al día.
 Rivaroxaban 20 mg una vez al día.
 Apixaban 5 mg dos veces al día.
 Edoxaban 60 mg una vez al día.

Subgroups: Major Bleeding



Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

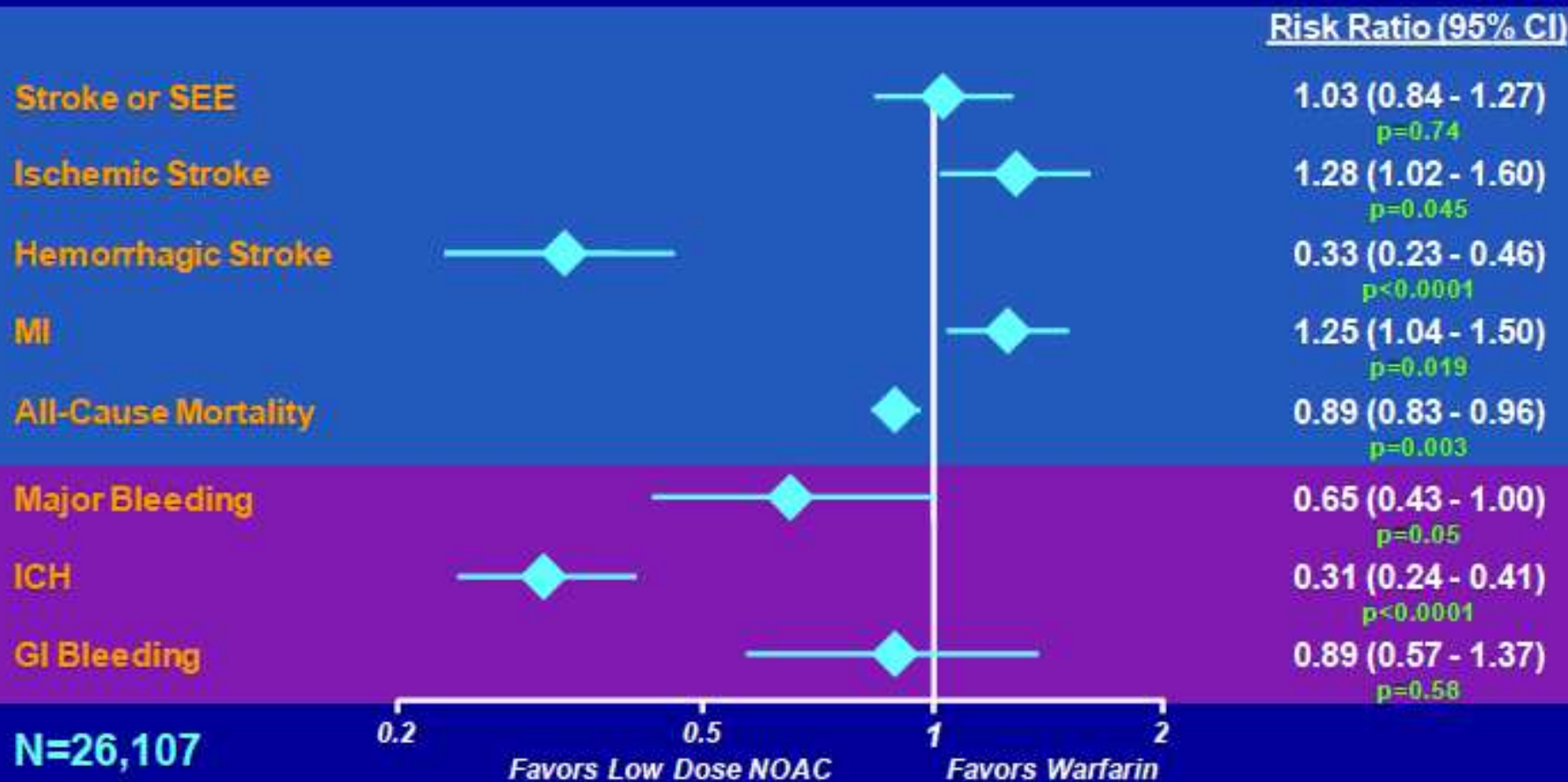


Dabigatran 150 mg dos veces al día.
Rivaroxaban 20 mg una vez al día.
Apixaban 5 mg dos veces al día.
Edoxaban 60 mg una vez al día.

The lancet. Published online December 4, 2013

Low Dose Regimens Efficacy & Safety Outcomes

Dabigatran 110 mg & Edoxaban 30 mg



Heterogeneity

P=NS for outcomes except:

Major Bleeding, p=<0.001

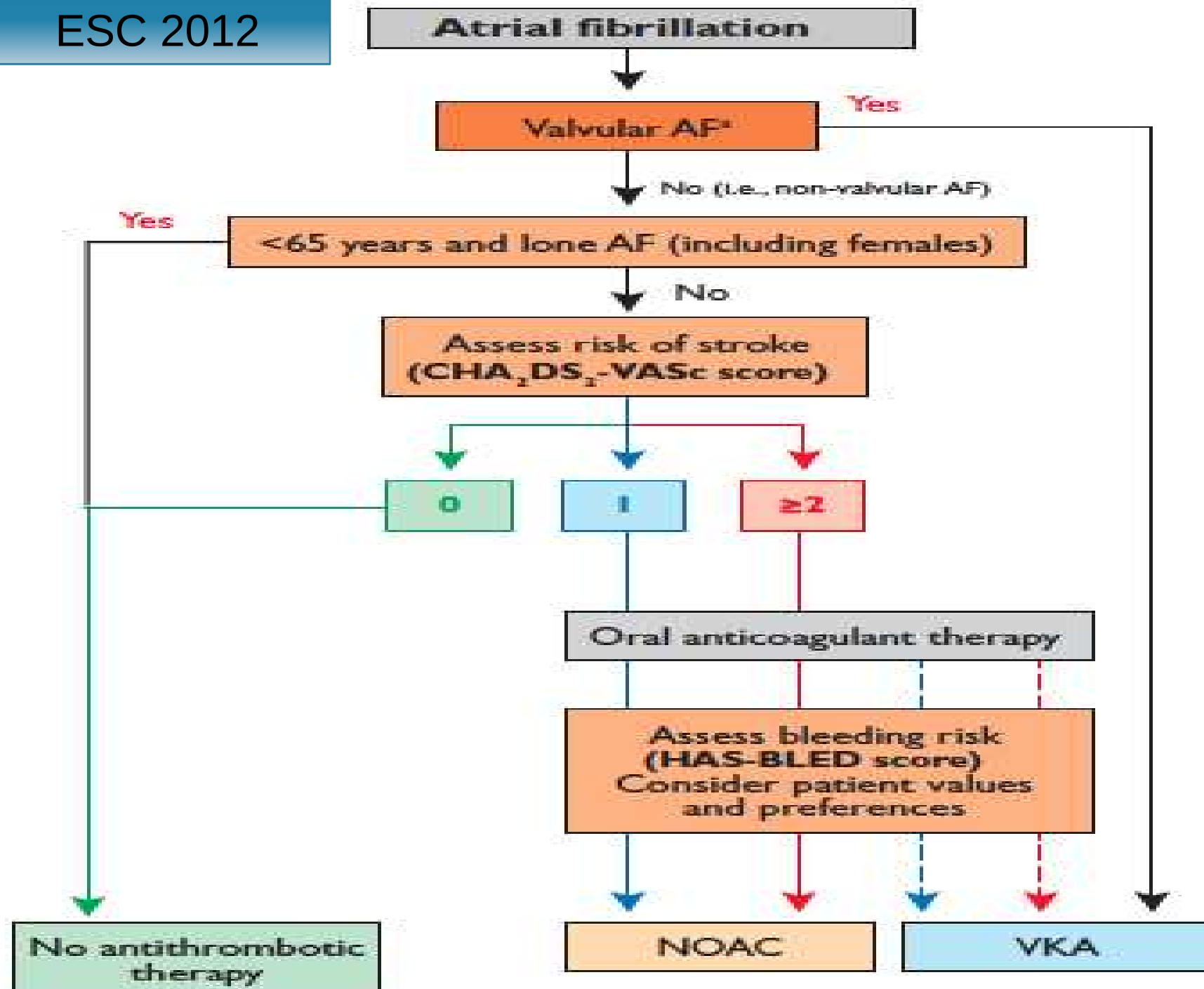
GI Bleeding, p=0.01

Ruff CT, et al. Lancet 2013 [in-press]

Absolute Differences in Events per 1000 Patients Treated

Outcome	Agents vs Warfarin
Stroke or systemic emboli	−7 (−11 to −3)
Ischemic stroke	−3 (−6 to 1)
Systemic emboli	0 (−2 to 1)
Any stroke	−7 (−11 to −3)
Mortality	−7 (−12 to −2)
Major bleed	−6 (−18 to 6)
Hemorrhagic stroke	−4 (−6 to −2)
Gastrointestinal bleed	6 (−5 to 17)

ESC 2012



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Apixaban versus Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation

[illegible]

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE
SEPTEMBER 17, 2009

REESTABLISHED IN 1912

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF PHARMACY
 ESTABLISHED IN 1942 SEPTEMBER 17, 2009

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
 Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., C.S., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.C.P., D.Phil.,
 John LaRocca, M.D., Michael D. McEneaney, M.D., Ph.D., James Pearce, M.D., Scott D. Wexler, Ph.D.,
 John E.ikel, M.D., James V. Wille, M.D., Susan Wang, M.D., M.Sc., Marco Gianni, M.D., Denis Kistner, M.D.,
 John Zhou, M.D., David G. Dorian, M.D., David L. Waters, M.D., David L. Waters, M.D., David L. Waters, M.D.,
 Campbell D. James, M.D., Larry Wallentin, M.D., Ph.D., and the Atrial Fibrillation Treatment and Thrombosis Investigators

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

**Edoxaban versus Warfarin
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.,
Judith S. Kresman, M.D., Michael D. Kasper, M.D., Michael R. Goldstein, Ph.D.,
Yulia K. Kontny, M.D., Joshua Kline, M.D., Michael S. Ruda, M.D.,
Laura T. Grip, A.B., Shiraz P. Patel, B.S., David A. Asch, M.D., Elliott M. Antman, M.D.,
James J. Hayslip, Ph.D., and Marc Mercier, M.D., and Elliott M. Antman, M.D.
for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE
SEPTEMBER 9, 2011

ESTABLISHED IN 1874

JOURNAL OF
 SEPTEMBER 9, 2011
 ESTABLISHED IN 1881

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation
 Monorchet H. Pao, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jonathan Garg, M.S., Cecilia Pan, P.D., David E. Singer,
 Warren L. Hartz, M.D., Ph.D., Clavette Ibrahim, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graham J. Hanley, M.D.,
 Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nestor, M.D., John L. Parvett, M.D., Ph.D.,
 Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.D., D.S., Robert M. Califf, M.D.,
 and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators*

Beneficios de los ACODs

Inconvenientes AntiVitK

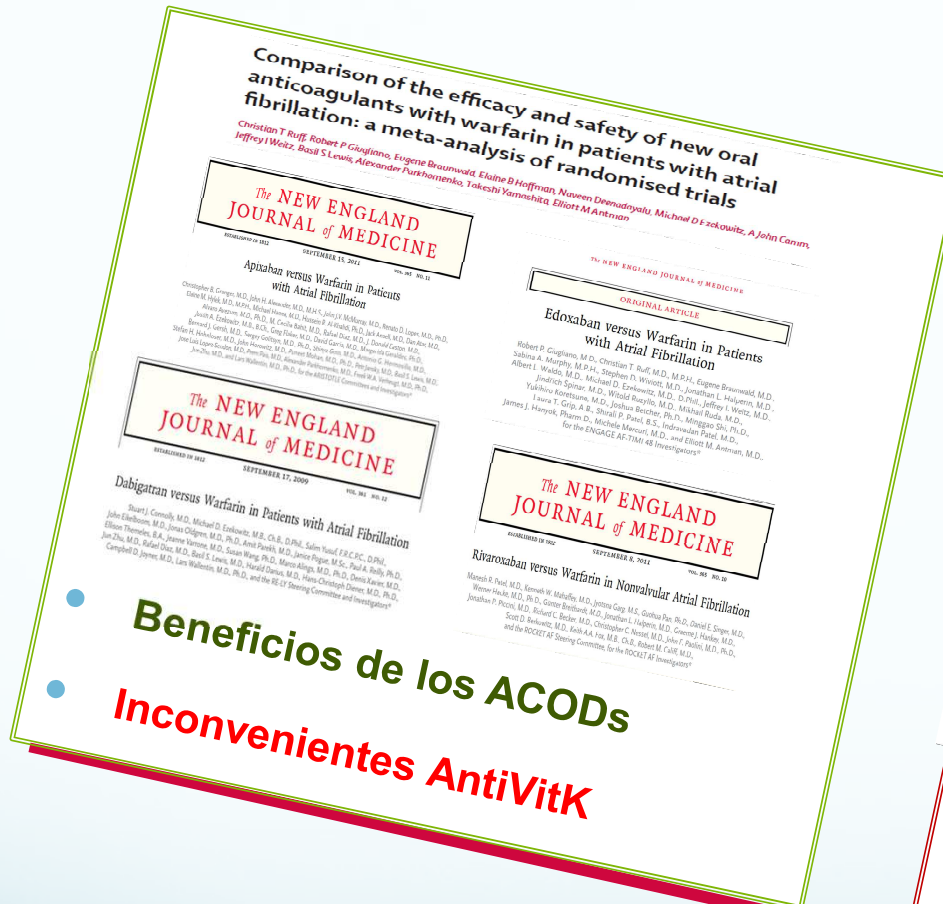
- **Beneficio de AntiVitK**
- **Inconvenientes de ACODs**



**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de nuevos
anticoagulantes orales (NACO) en
la prevención del ictus y la embolia
sistémica en pacientes con
fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013

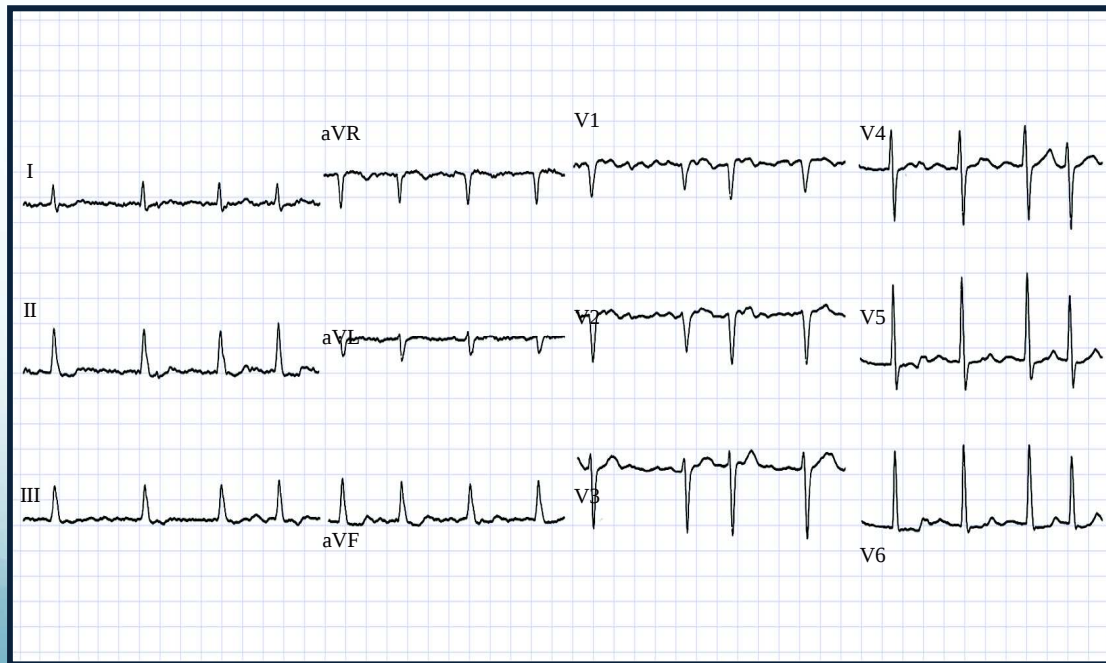
- **Beneficio de AntiVitK**
- **Inconvenientes de ACODs**



- Beneficios de los ACODs**
Inconvenientes AntiVitK

Conclusión

Disponemos de 3 NACOs comercializados, y un cuarto en camino, que nos pueden ayudar a prevenir la más temible de las complicaciones de la fibrilación auricular.



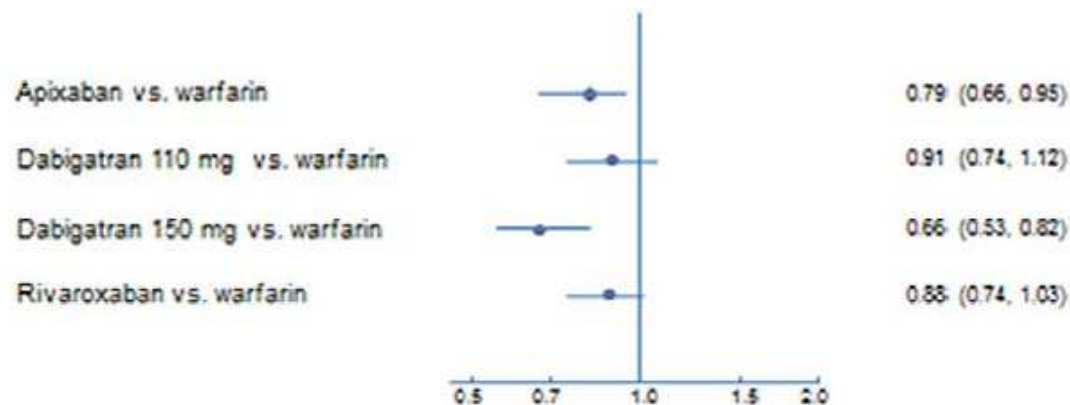
**Gracias
por
vuestra
atención**

Comparación entre los NACOs en términos de eficacia y seguridad

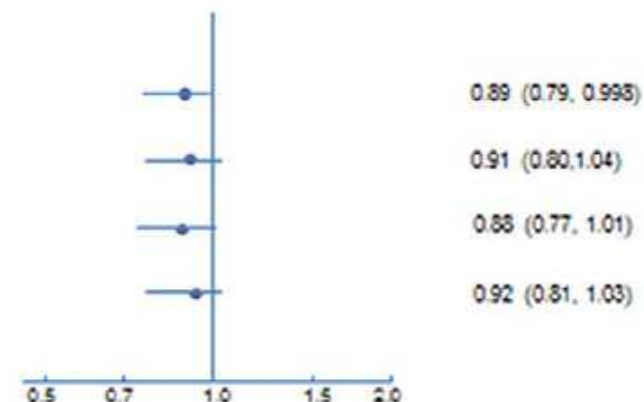
Direct comparison results versus warfarin for 4 key outcomes

Thrombosis/Hemostasis
2013,19(6): 619-631

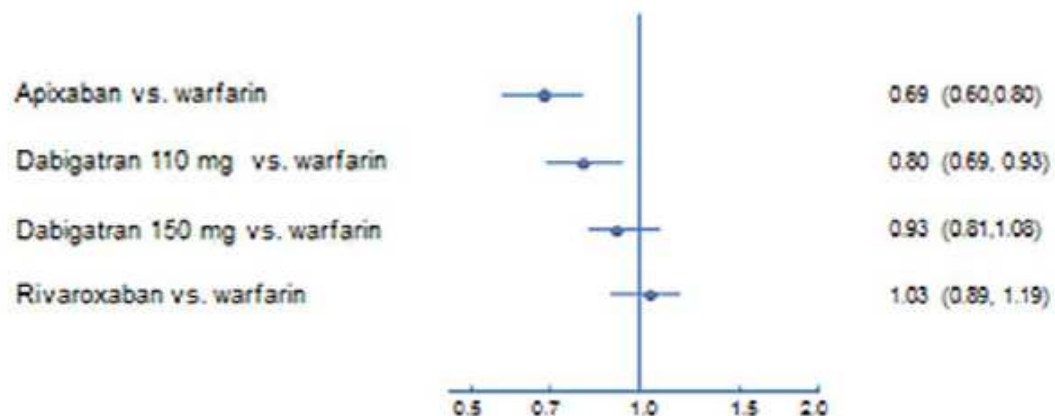
Stroke/SE



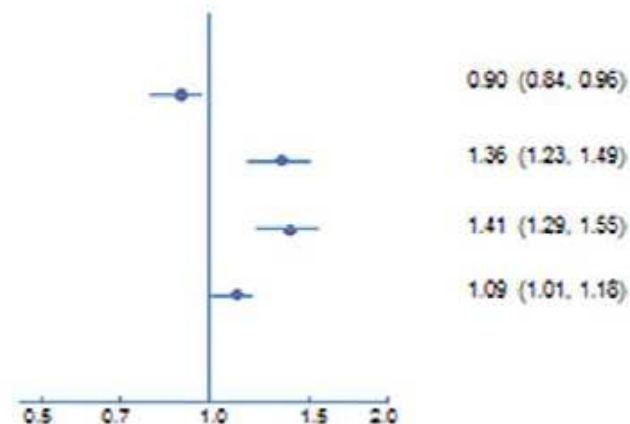
All-cause death



Major bleed



Total Discontinuations



Favours comparator

Favours warfarin

Favours comparator

Favours warfarin

Absolute Differences in Events per 1000 Patients Treated

Outcome	Agents vs Warfarin	Apixaban vs Dabigatran	Dabigatran vs Rivaroxaban	Apixaban vs Rivaroxaban
Stroke or systemic emboli	-7 (-11 to -3)	-5 (-12 to 3)	-6 (-14 to 3)	-1 (-9 to 7)
Ischemic stroke	-3 (-6 to 1)	4 (-3 to 10)	-9 (-16 to -1)	-5 (-11 to 2)
Systemic emboli	0 (-2 to 1)	NA	NA	2 (0 to 4)
Any stroke	-7 (-11 to -3)	5 (-2 to 12)	-5 (-13 to 2)	-1 (-8 to 7)
Mortality	-7 (-12 to -2)	1 (-11 to 13)	-3 (-14 to 8)	-2 (-11 to 8)
Major bleed	-6 (-18 to 6)	-11 (-21 to 0)	-6 (-14 to 3)	-16 (-26 to -7)
Hemorrhagic stroke	-4 (-6 to -2)	1 (-2 to 5)	-3 (-6 to 1)	-1 (-5 to 2)
Gastrointestinal bleed	6 (-5 to 17)	-12 (-18 to -5)	0 (-8 to 8)	-11 (-18 to -5)

Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation

Sebastian Schneeweiss, MD, ScD; Joshua J. Gagne, PharmD, ScD; Amanda R. Patrick, MS;
Niteesh K. Choudhry, MD, PhD; Jerry Avorn, MD

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:480-486

Los pacientes de los 3 grandes EC aleatorizados de NACOs con warfarina son comparables cuando se limitan a los pacientes con CHADS2 score ≥ 3 .

En pacientes con CHADS2 score ≥ 3 dabigatran 150 mg, apixaban 5 mg, and rivaroxaban 20 mg tienen

- Índices de ictus y embolismo sistémico similares.
- Apixaban tuvo un riesgo de hemorragia menor comparado con dabigatran y rivaroxaban.

How NACO compare against each other in terms of efficacy and safety?

Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Gregory Y. H. Lip, MD,*† Torben Bjerregaard Larsen, MD, PhD,†‡ Flemming Skjøth, PhD,†‡
Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PhD†‡
Birmingham, United Kingdom; and Aalborg, Denmark

- No diferencias significativas en eficacia entre apixaban and dabigatran or rivaroxaban.
- Dabigatran 150 mg BID fue superior a rivaroxaban para algunos objetivos de eficacia
- Las hemorragias mayores fueron menores con dabigatran 110 mg BID or apixaban.

Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation : A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature

Francesco Dentali, Nicoletta Riva, Mark Crowther, Alexander G.G. Turpie, Gregory Y.H. Lip
and Walter Ageno

Circulation. 2012;126:2381-2391; originally published online October 15, 2012;