

Fibrilación Auricular Síndrome Coronario Agudo

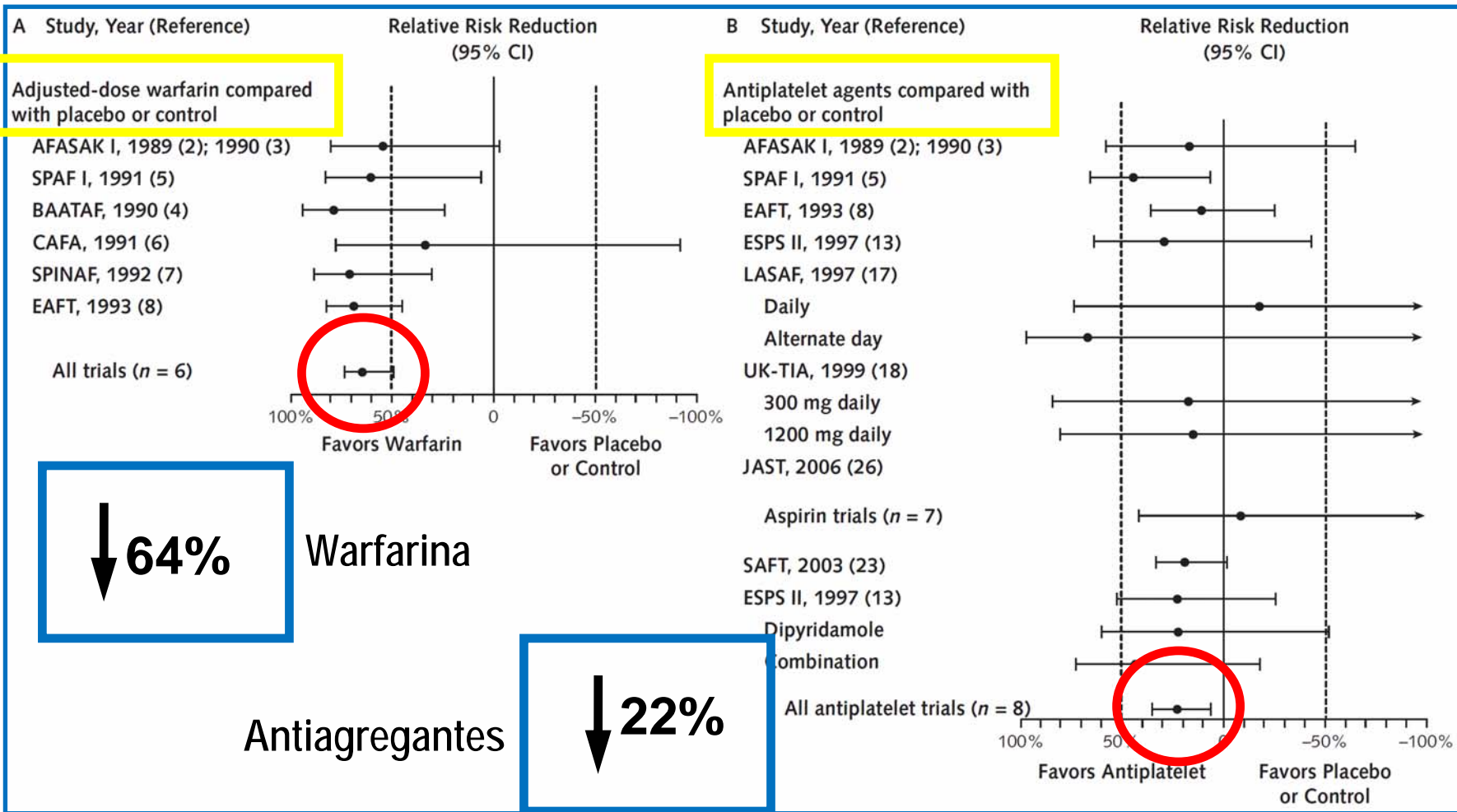
A. Javier Trujillo Santos

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario S^a M^a del Rosell (Cartagena)

SANTA MARÍA DEL ROSELL
HOSPITAL DE CARTAGENA



Fibrilación Auricular: Prevención de ACV



Fibrilación Auricular: Prevención de ACV

Utilización subóptima de la warfarina

- ✓ Solo se prescribe a 2/3 de candidatos
- ✓ Interacción con dieta y fármacos
- ✓ Inconvenientes de la monitorización
- ✓ Riesgo de hemorragia
- ✓ INR

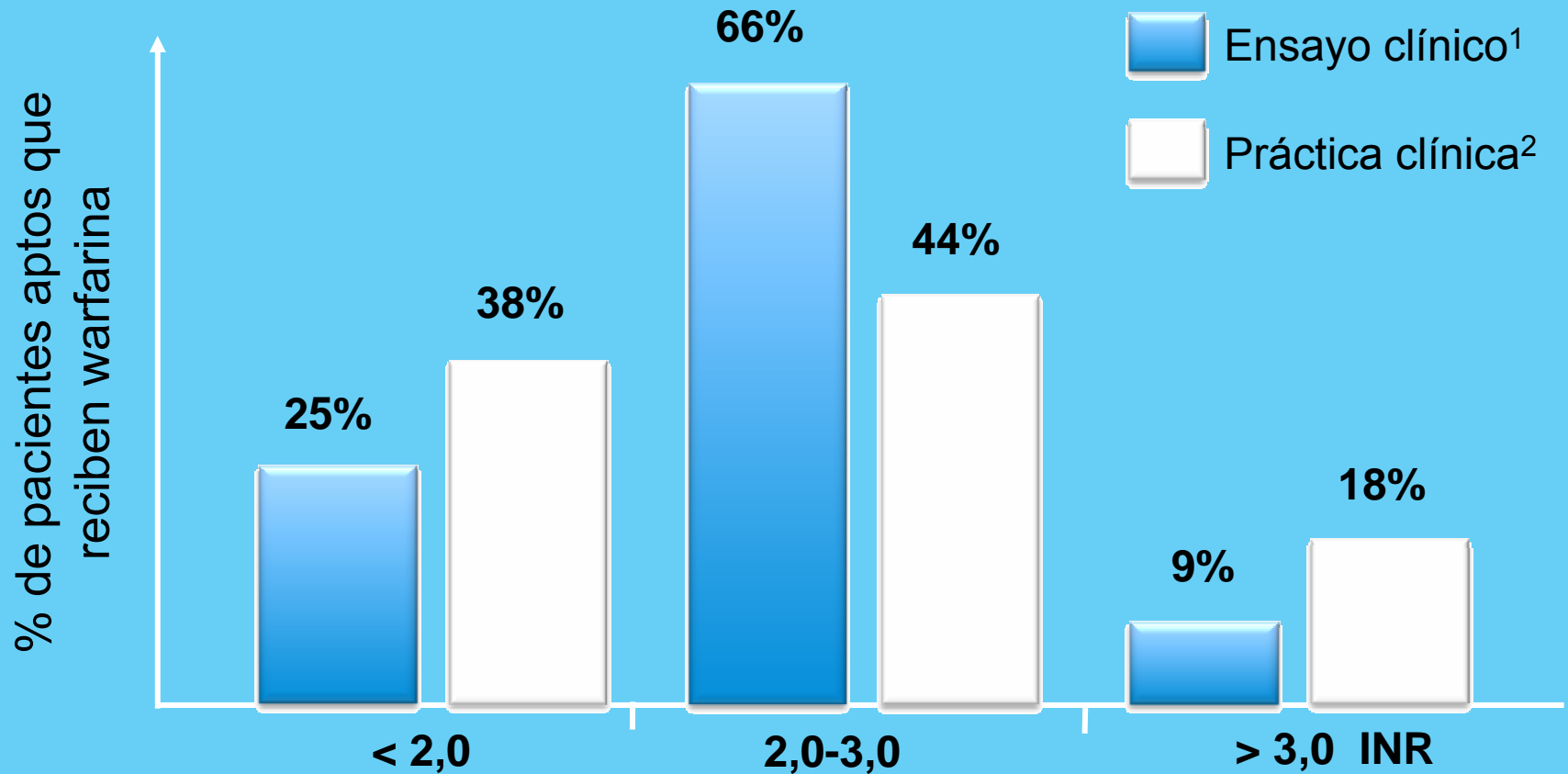
Eficacia "real"

35%

0%

Fibrilación Auricular: Prevención de ACV

Control del INR* en ensayos clínicos frente a la práctica clínica (TTR**)



*INR = Índice internacional normalizado

** TTR = Tiempo dentro del intervalo terapéutico (INR 2,0-3,0)

Nuevos anticoagulantes orales en SCA

Dabigatran

REDEEM



Finalizado

Rivaroxaban

ACS TIMI 46



Publicada fase II

ACS TIMI 51



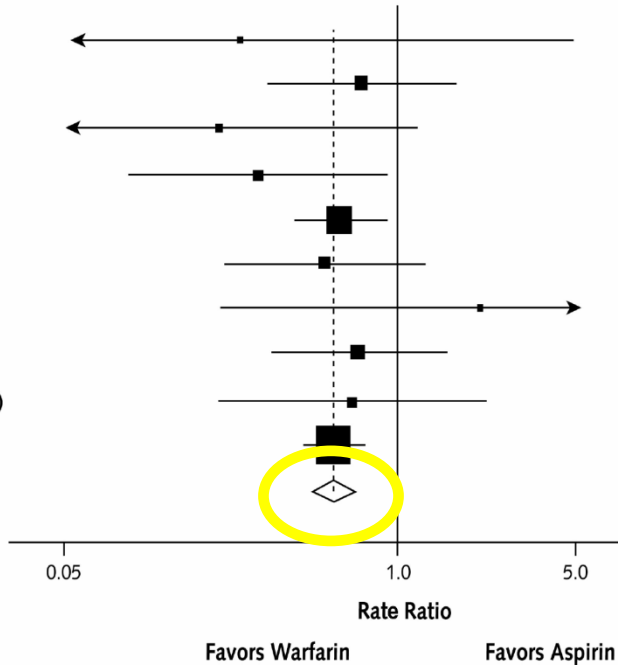
Activo

Efecto de Warfarina en SCA

Infarto de miocardio

Study, Year (Reference)

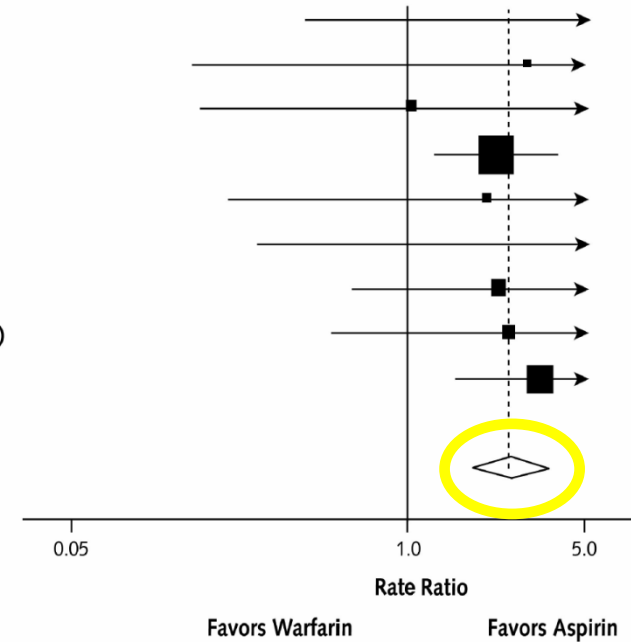
ATACS pilot, 1990 (39)
 ATACS main, 1994 (38)
 Williams et al., 1997 (40)
 APRICOT-2, 2002 (11)
 OASIS main, 2001 (13)
 OASIS pilot, 1998 (21)
 Huynh et al., 2001 (22)
 ASPECT-2, 2002 (10)
 Zibaeenezhad et al., 2004 (41)
 WARIS II, 2002 (12)
 Overall



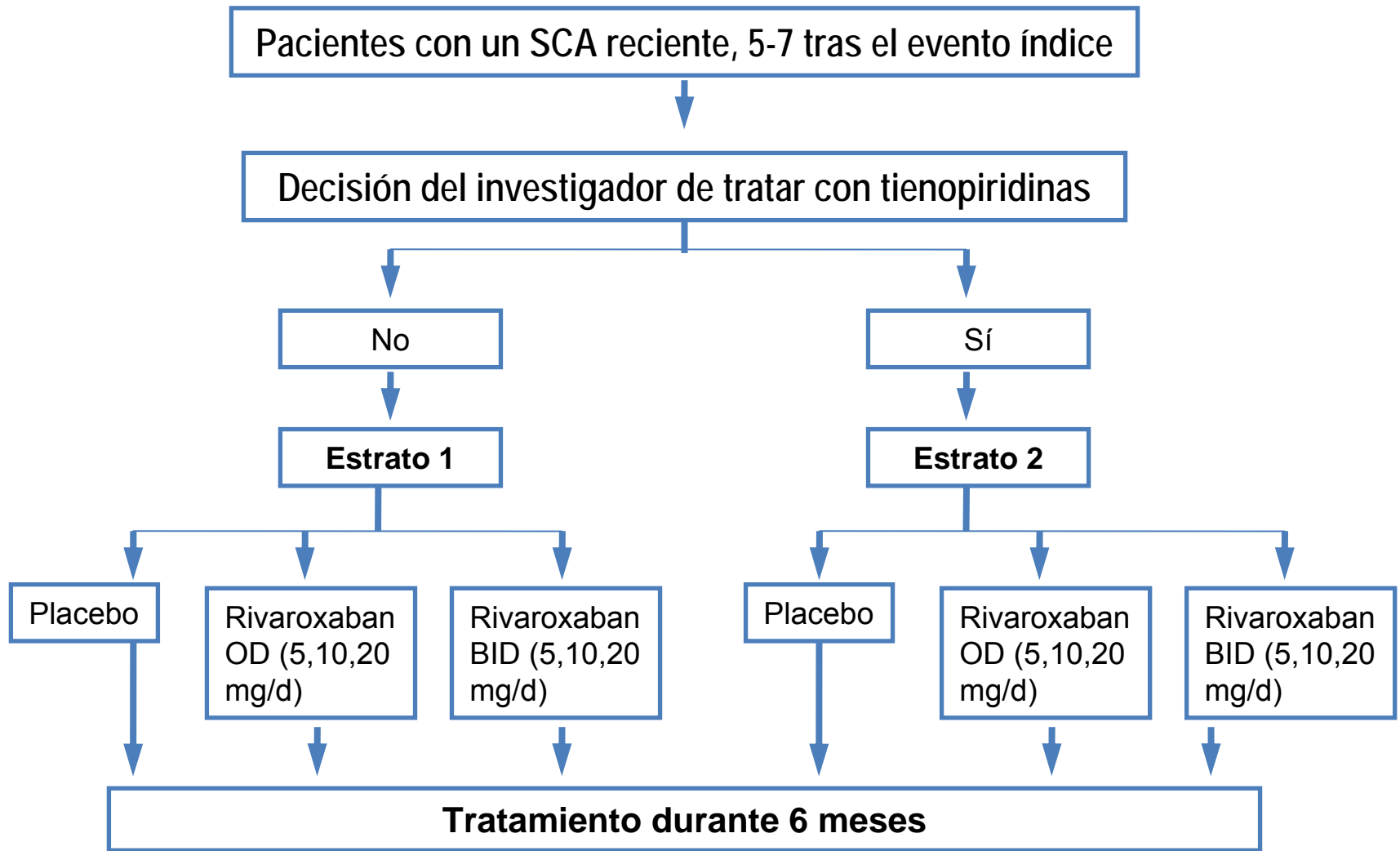
Hemorragias mayores

Study, Year (Reference)

ATACS main, 1994 (38)
 Williams et al., 1997 (40)
 APRICOT-2, 2002 (11)
 OASIS main, 2001 (13)
 OASIS pilot, 1998 (21)
 Huynh et al., 2001 (22)
 ASPECT-2, 2002 (10)
 Zibaeenezhad et al., 2004 (41)
 WARIS II, 2002 (12)
 ATACS pilot, 1990 (39)
 Overall



Rivaroxaban en SCA



Rivaroxaban en SCA

Objetivo primario de Eficacia

Tiempo hasta muerte o primer episodio de IAM, ACV o isquemia severa que requiere PCI

Objetivo secundario de Eficacia

Tiempo hasta muerte o primer episodio de IAM o ACV

Rivaroxaban en SCA

Objetivo primario de seguridad

Hemorragia clínicamente significativa

Hemorragias clínicamente significativas

Hemorragia mayor TIMI

Hb >5g/dL o intracraneal o taponamiento

Hemorragia menor TIMI

Hb 3-5 g/dL, hematuria, hemoptisis o hematemesis

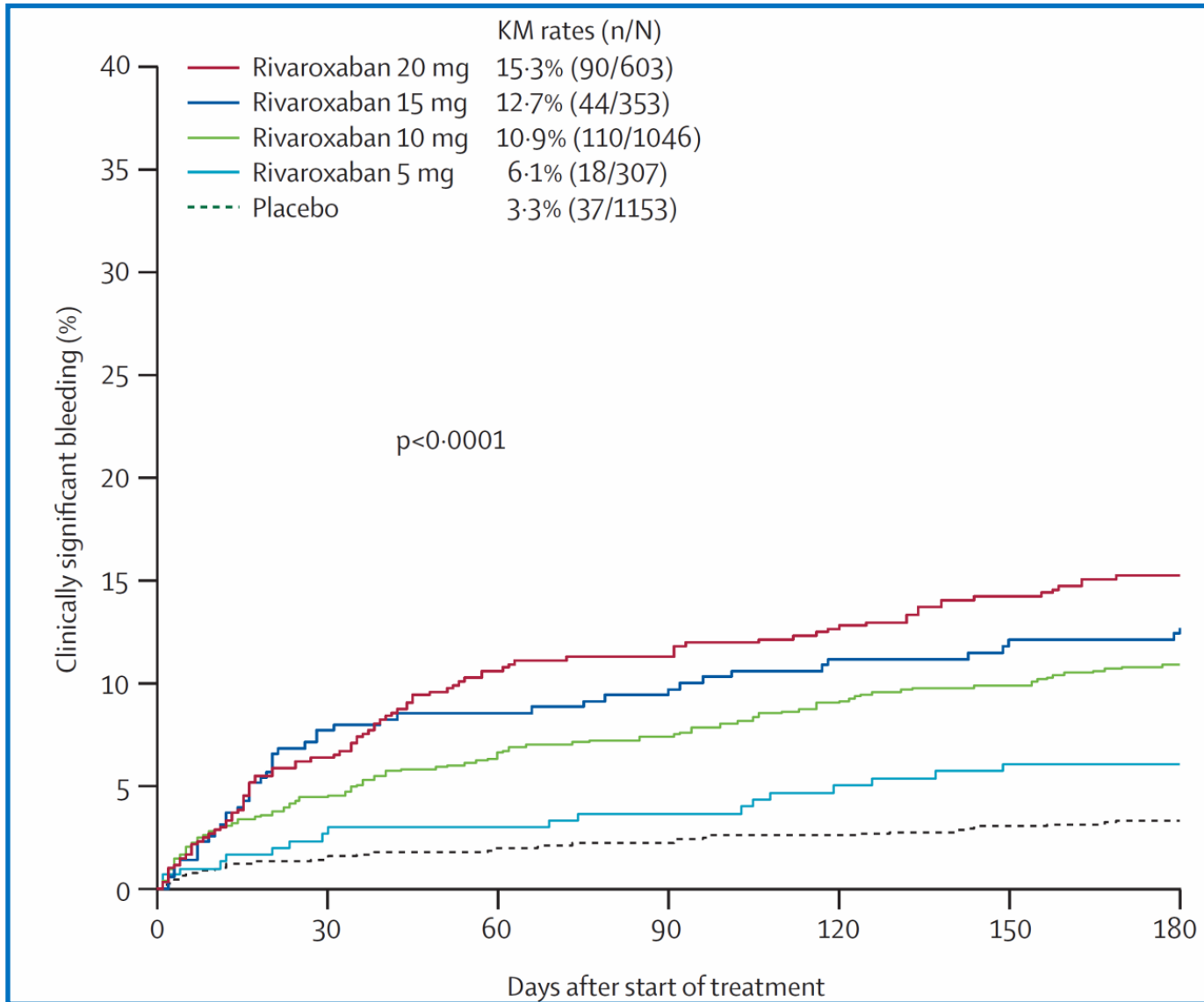
Hemorragia que requiere atención médica

que requiere tto médico o quirúrgico, valoración analítica (no cumplía criterios de mayor o menor)

Rivaroxaban en SCA

	All participants		Stratum 1		Stratum 2		p value (stratum 1 vs stratum 2)
	Placebo (n=1160)	Rivaroxaban (n=2331)	Placebo (n=253)	Rivaroxaban (n=508)	Placebo (n=907)	Rivaroxaban (n=1823)	
Age (years)	57.8 (9.6)	57.2 (9.5)	60.3 (9.3)	59.8 (9.2)	57.1 (9.5)	56.5 (9.5)	<0.0001
Men	885 (76.3%)	1810 (77.6%)	172 (68.0%)	340 (66.9%)	713 (78.6%)	1470 (80.6%)	<0.0001
Creatinine clearance (mL/min)	97.1 (31.3)	99.6 (31.8)	87.3 (27.7)	90.1 (31.1)	99.9 (31.7)	102.4 (31.5)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	28.3 (4.7)	28.7 (5.7)	28.1 (4.7)	28.5 (4.8)	28.4 (4.7)	28.8 (5.9)	0.16
Medical history							
Previous MI	250 (21.6%)	486 (20.8%)	70 (27.7%)	141 (27.8%)	180 (19.9%)	345 (18.9%)	<0.0001
Hypertension	659 (56.9%)	1338 (57.4%)	188 (74.3%)	387 (76.2%)	471 (52.0%)	951 (52.2%)	<0.0001
Diabetes	221 (19.1%)	452 (19.4%)	55 (21.7%)	102 (20.1%)	166 (18.3%)	350 (19.2%)	0.29
Dyslipidaemia	505 (43.6%)	1036 (44.4%)	112 (44.3%)	241 (47.4%)	393 (43.4%)	795 (43.6%)	0.16
Smoker	725 (62.6%)	1442 (61.9%)	139 (51.0%)	243 (47.8%)	596 (65.8%)	1199 (65.8%)	<0.0001
Index diagnosis							<0.0001
STEMI	603 (52.0%)	1218 (52.3%)	114 (45.1%)	212 (41.7%)	489 (53.9%)	1006 (55.2%)	..
Non-STEMI	355 (30.6%)	687 (29.5%)	58 (22.9%)	117 (23.0%)	297 (32.7%)	570 (31.3%)	..
Unstable angina	202 (17.4%)	426 (18.3%)	81 (32.0%)	179 (35.2%)	121 (13.3%)	247 (13.5%)	..
PCI for index	745 (64.2%)	1475 (63.3%)	21 (8.3%)	41 (8.1%)	724 (79.8%)	1434 (78.7%)	<0.0001
Drugs							
Aspirin	1148 (99.0%)	2307 (99.0%)	252 (99.6%)	504 (99.2%)	896 (98.8%)	1803 (98.9%)	0.25
Thienopyridine	940 (81.0%)	1878 (80.6%)	39 (15.4%)	72 (14.2%)	901 (99.3%)	1806 (99.1%)	<0.0001
β blocker	1041 (89.7%)	2093 (89.8%)	215 (85.0%)	458 (90.2%)	826 (91.1%)	1635 (89.7%)	0.17
ACE-I or ARB	962 (82.9%)	1863 (79.9%)	199 (78.7%)	411 (80.9%)	763 (84.1%)	1452 (79.6%)	0.54
Statin	1025 (88.4%)	2064 (88.5%)	175 (69.2%)	368 (72.4%)	850 (93.7%)	1696 (93.0%)	<0.0001
CCB	172 (14.8%)	386 (16.6%)	45 (17.8%)	105 (20.7%)	127 (14.0%)	281 (15.4%)	0.0020

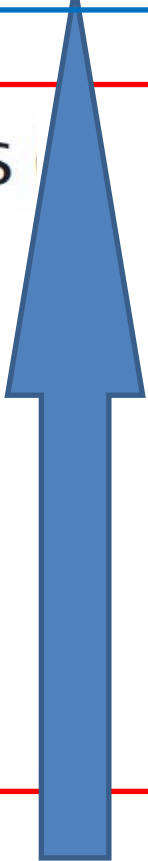
Rivaroxaban en SCA

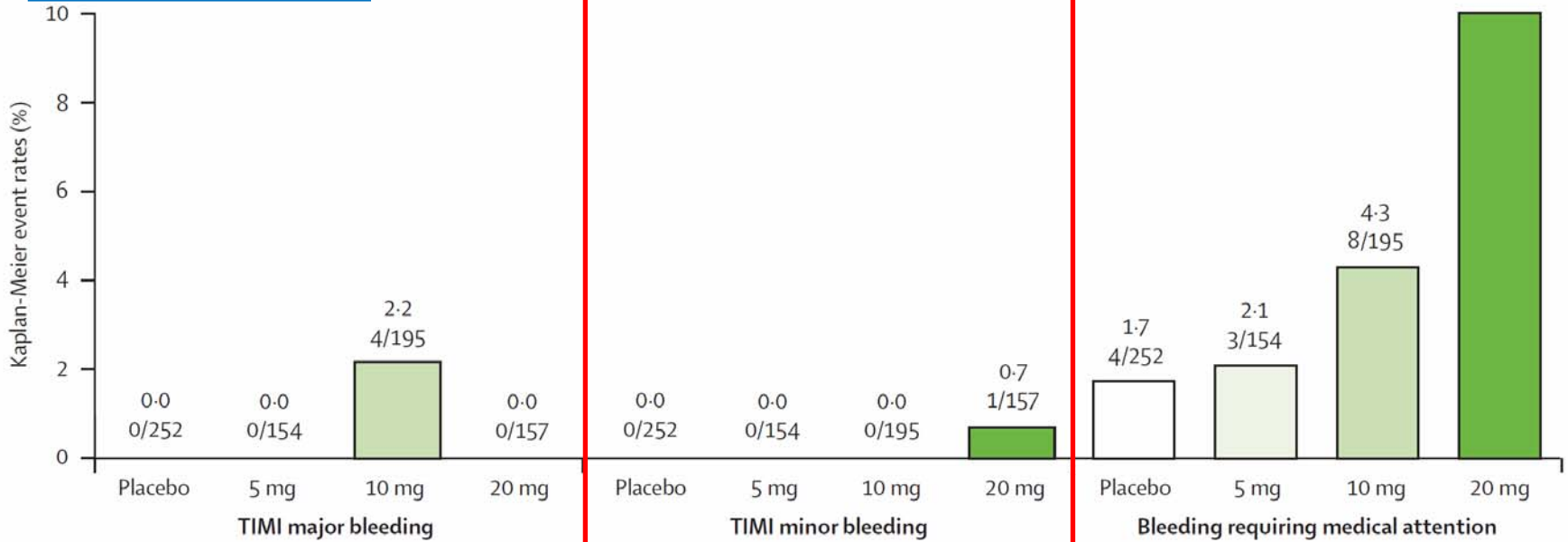
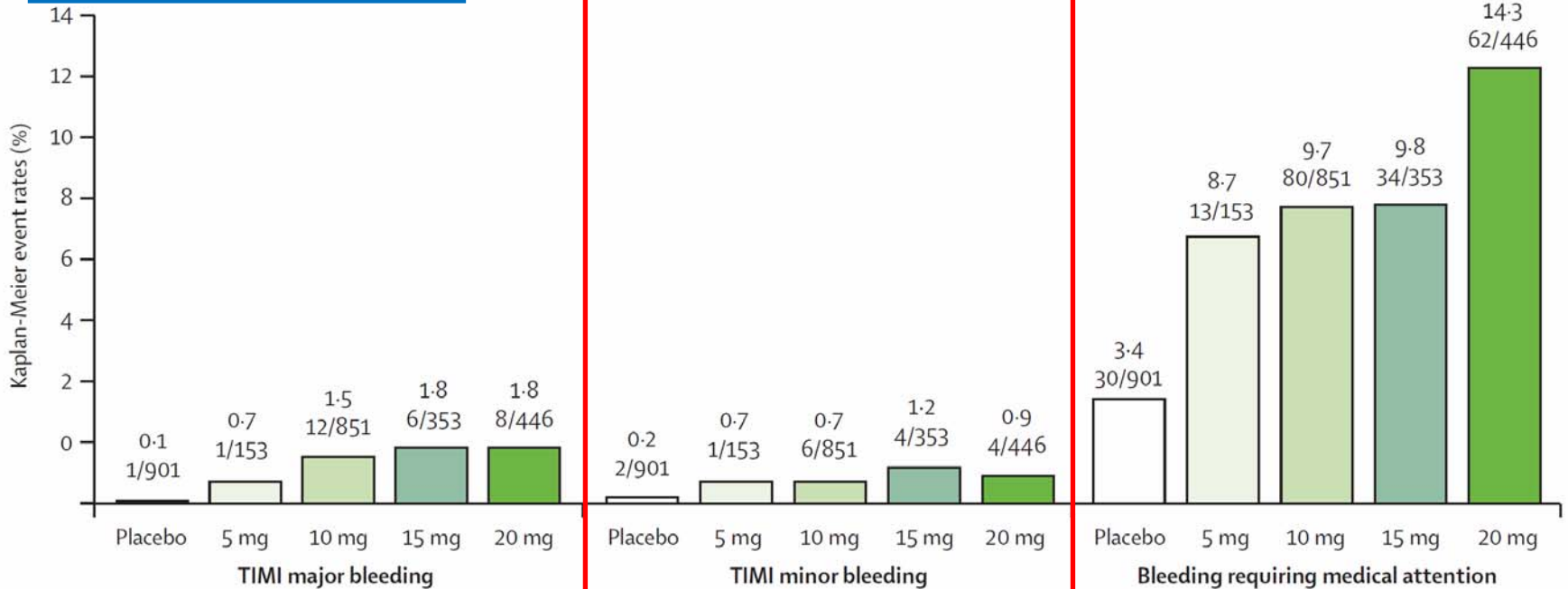


Rivaroxaban en SCA

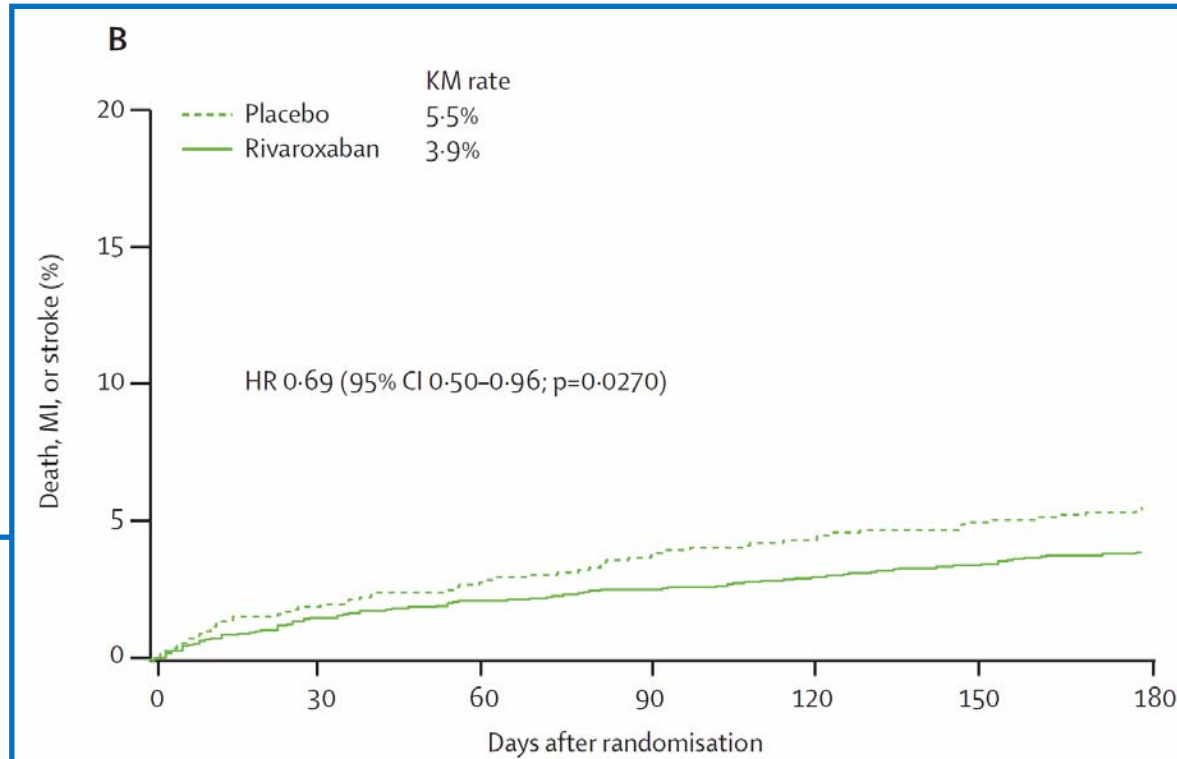
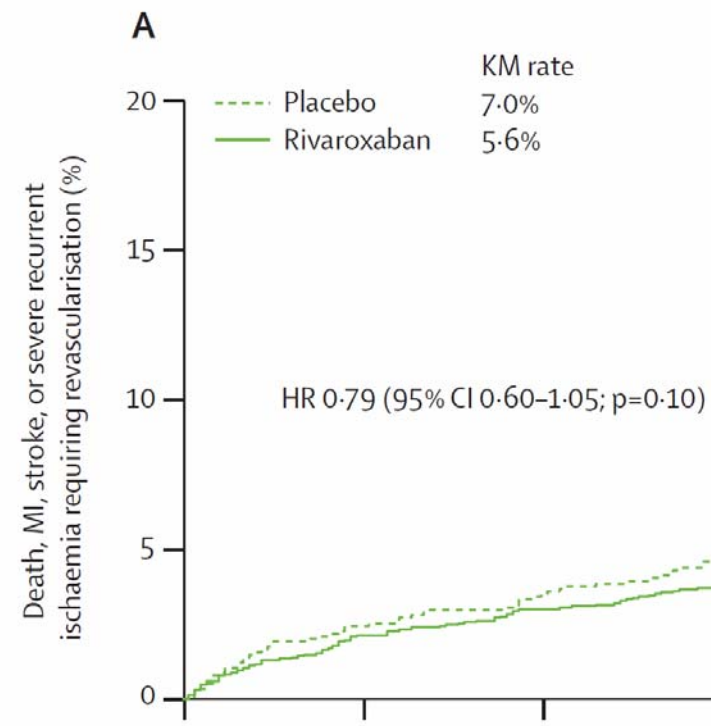
Hemorragias clínicamente significativas

	KM rates	HR
— Rivaroxaban 20 mg	15.3%	5.1
— Rivaroxaban 15 mg	12.7%	3.6
— Rivaroxaban 10 mg	10.9%	3.4
— Rivaroxaban 5 mg	6.1%	2.2
- - - Placebo	3.3%	

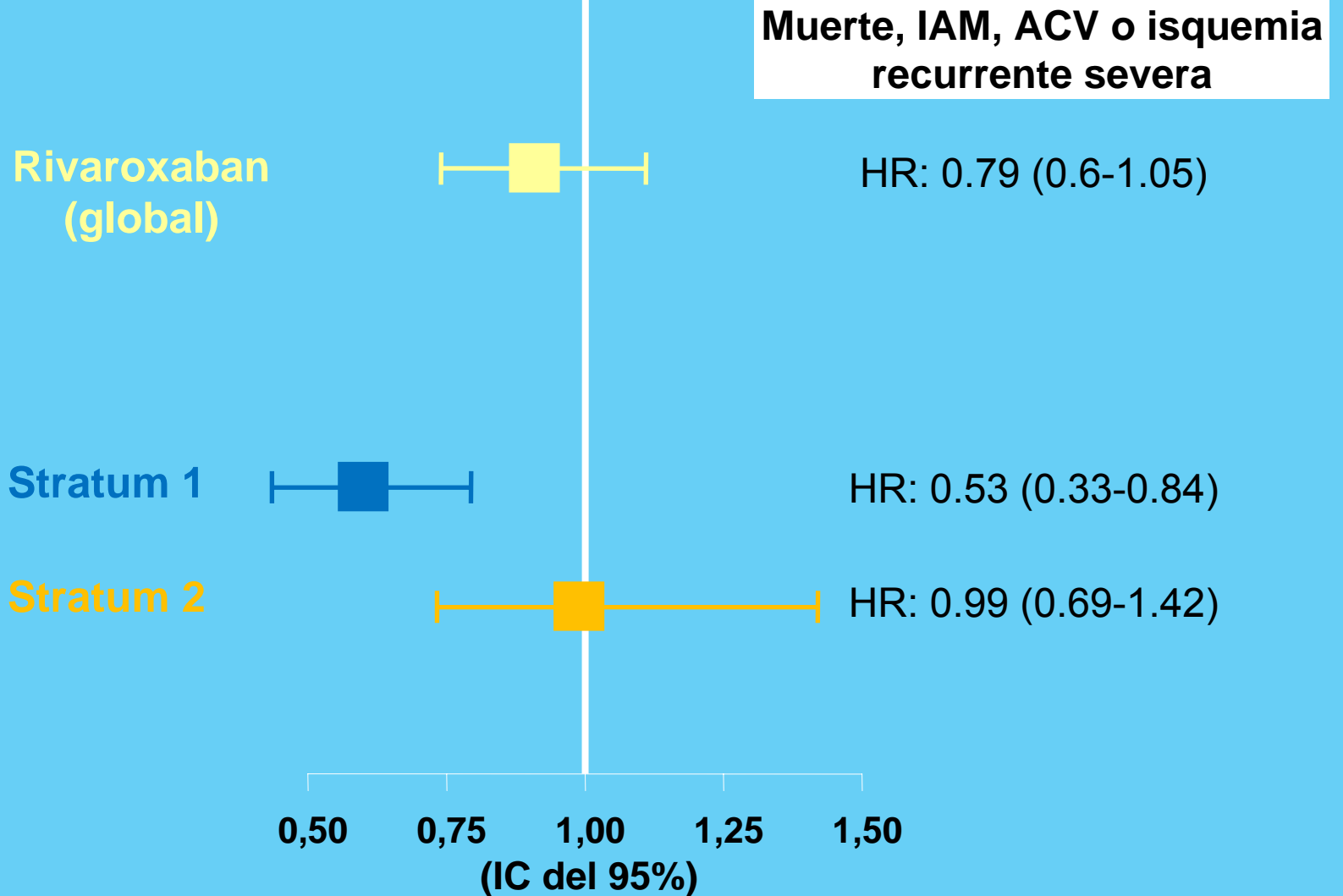


A Stratum 1 (aspirin only)**B Stratum 2 (aspirin+thienopyridine)**

Rivaroxaban en SCA



Rivaroxaban en SCA

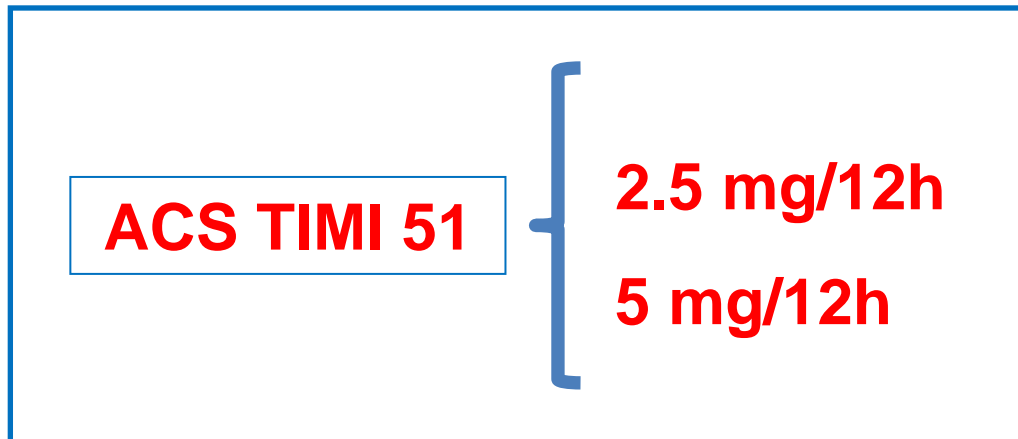


Rivaroxaban en SCA

Una vez al día	Hemorragia clínicamente significativa	Muerte, IAM, ACV o isquemia recurrente severa
5 mg	2.7	1.0
10 mg	3.4	0.8
20 mg	5.3	0.7
Dos veces al día	Hemorragia clínicamente significativa	Muerte, IAM, ACV o isquemia recurrente severa
5 mg	1.7	0.6
10 mg	3.4	0.6
20 mg	4.8	0.9

Rivaroxaban en SCA

- Menos hemorragias clínicamente significativas con BID
- Eficacia si se asocia a AAS, no a AAS + Tienopiridinas
- Interacción con edad, insuficiencia renal y tipo de Cardiopatía isquémica basal



Nuevos anticoagulantes orales en FANV

Dabigatran

RELY



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

10.1056/NEJMoa0905561

N Engl J Med 2009;361.

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*

RELY-ABLE



Activo

Rivaroxaban

ROCKET-AF



Final: mayo 2010

RELY: Dabigatran en FANV

- 18.113 pacientes aleatorizados durante 2 años
- 50% pacientes en tratamiento con AVK
- Mediana de la duración del tratamiento: 2 años

Criterios de Inclusión

- 1) Fibrilación auricular documentada y
- 2) Un factor de riesgo adicional para el ictus:
 - a) Antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica
 - b) FEVI <40%
 - c) Insuficiencia cardíaca sintomática, clase II de la NYHA o superior
 - d) ≥ 75 años
 - e) ≥ 65 años y uno de los siguientes factores de riesgo: Diabetes, arteriopatía coronaria o HTA

RELY: Dabigatran en FANV

**Fibrilación auricular con ≥ 1 factor de riesgo
Ausencia de contraindicaciones**

A

Warfarina
1 mg, 3 mg, 5 mg
(INR 2,0-3,0)
N = 6.000

Dabigatrán etexilato
110 mg dos
veces al día
N = 6.000

Dabigatran etexilato
150 mg dos
veces al día
N = 6.000

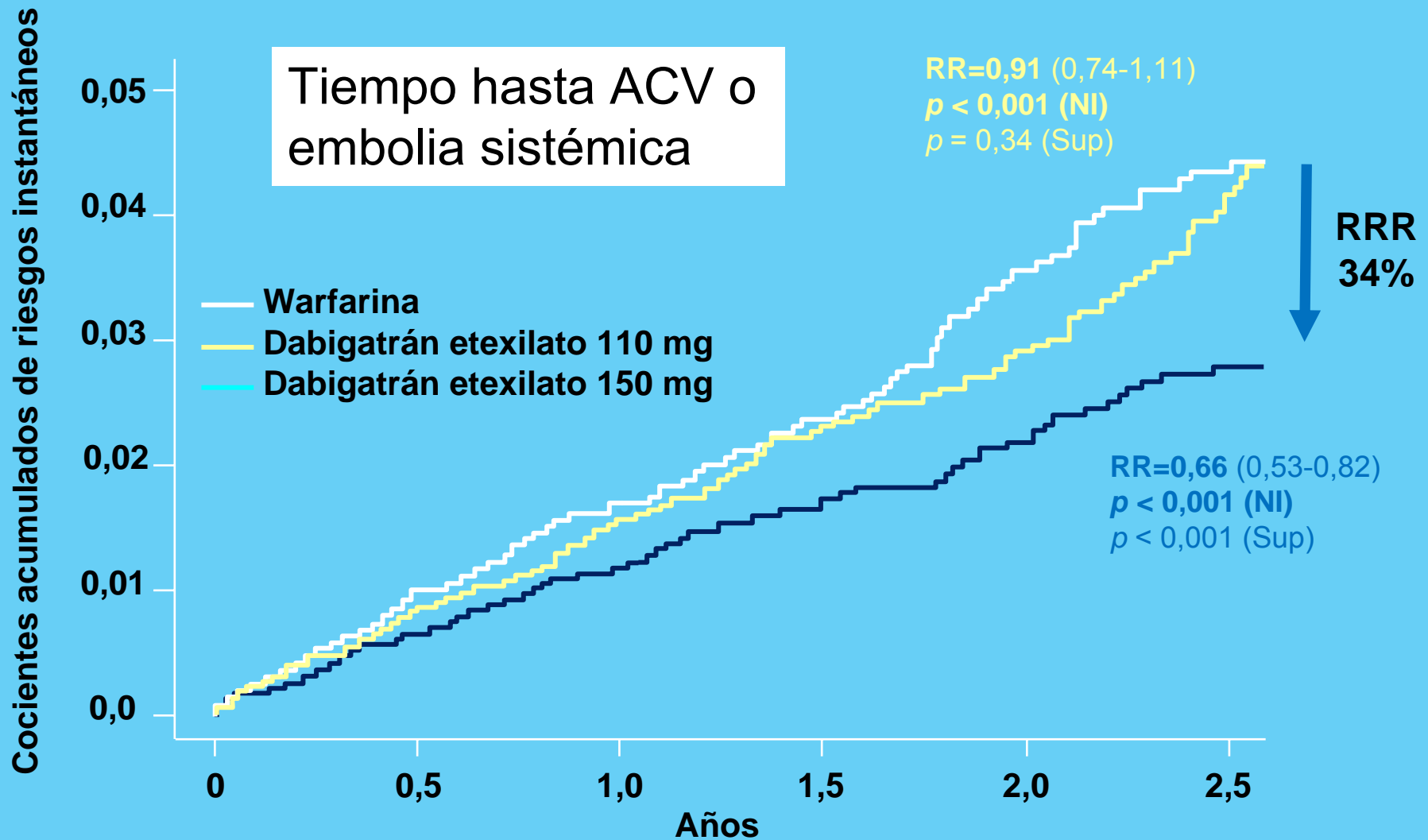
RELY: Dabigatran en FANV

<u>Criterio principal de valoración de la eficacia</u>	<u>Criterios secundarios de valoración de la <u>eficacia</u></u>	<u>Los criterios de seguridad incluyen</u>
• Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico) o embolia sistémica	▪ Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico) ▪ Embolia sistémica ▪ Muerte por cualquier causa	▪ Episodios hemorrágicos (importantes y menores)
	▪ Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico) ▪ Embolia sistémica ▪ Embolia pulmonar ▪ IM agudo ▪ Muerte vascular (incl. muertes por hemorragia)	▪ Hemorragia Intracraneal ▪ Hemorragia cerebral ▪ Hematoma subdural ▪ Hemorragia subaracnoidea
		▪ Elevaciones de las enzimas hepáticas o disfunción hepática

RELY: Dabigatran en FANV

Característica	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Warfarina
Aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Media de edad (años)	71,4	71,5	71,6
Varones (%)	64,3	63,2	63,3
Puntuación CHADS ₂ (media)	2,1	2,2	2,1
0-1 (%)	32,6	32,2	30,9
2 (%)	34,7	35,2	37,0
3+ (%)	32,7	32,6	32,1
Ictus/AIT previo (%)	19,9	20,3	19,8
IM previo (%)	16,8	16,9	16,1
ICC (%)	32,3	31,8	31,9
AAS basal (%)	40,0	38,7	40,6
Sin experiencia previa con warfarina (%)	50,1	50,2	48,6

RELY: Dabigatran en FANV



RELY: Dabigatran en FANV

Dabigatrán 110 mg
frente a warfarina



Valor de p de no inferioridad Valor de p de superioridad

< 0,001

0,34

Dabigatrán 150 mg
frente a warfarina



< 0,001

< 0,001

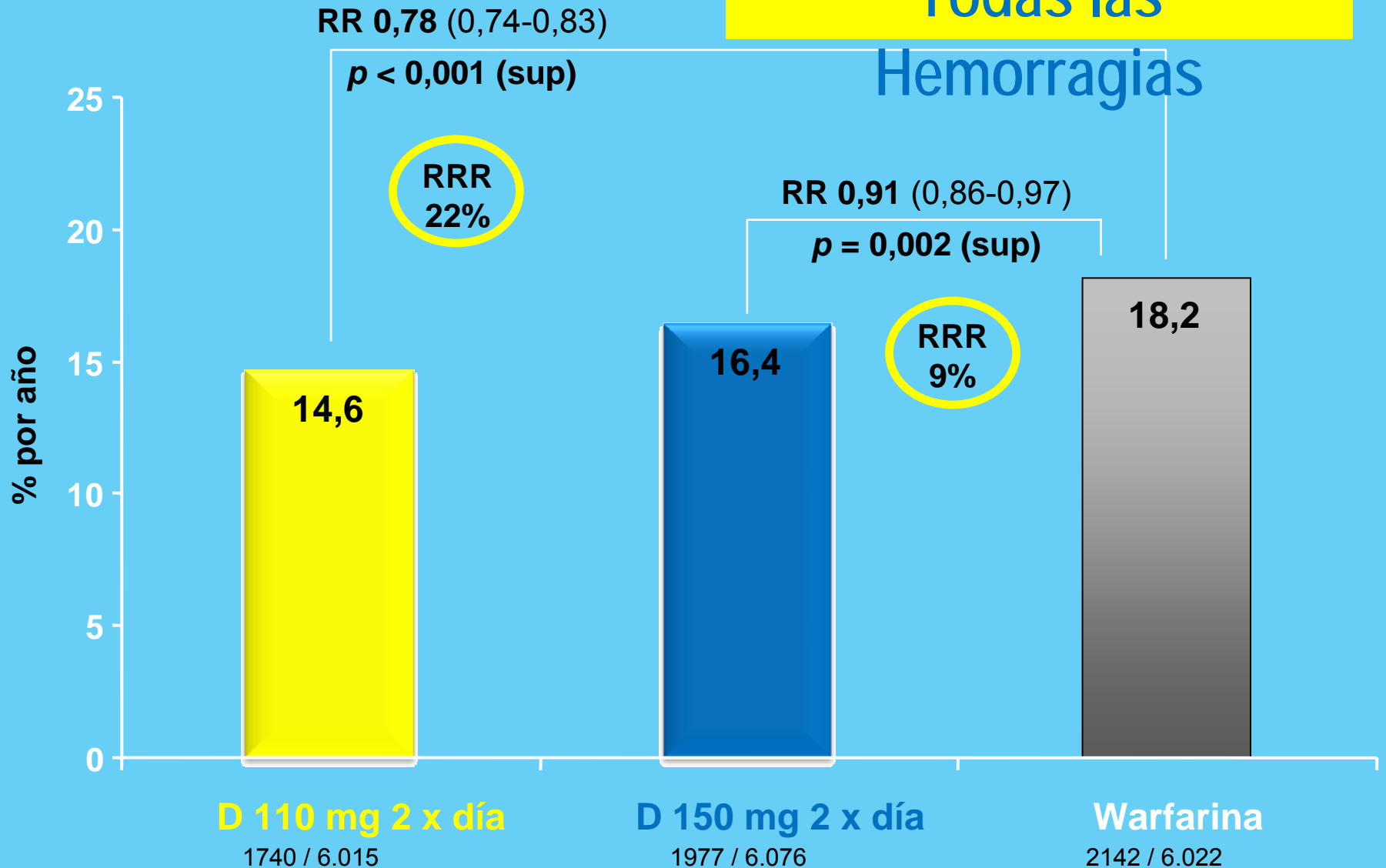
Margen = 1,46

0,50 0,75 1,00 1,25 1,50
(IC del 95%)

RELY: Dabigatran en FANV

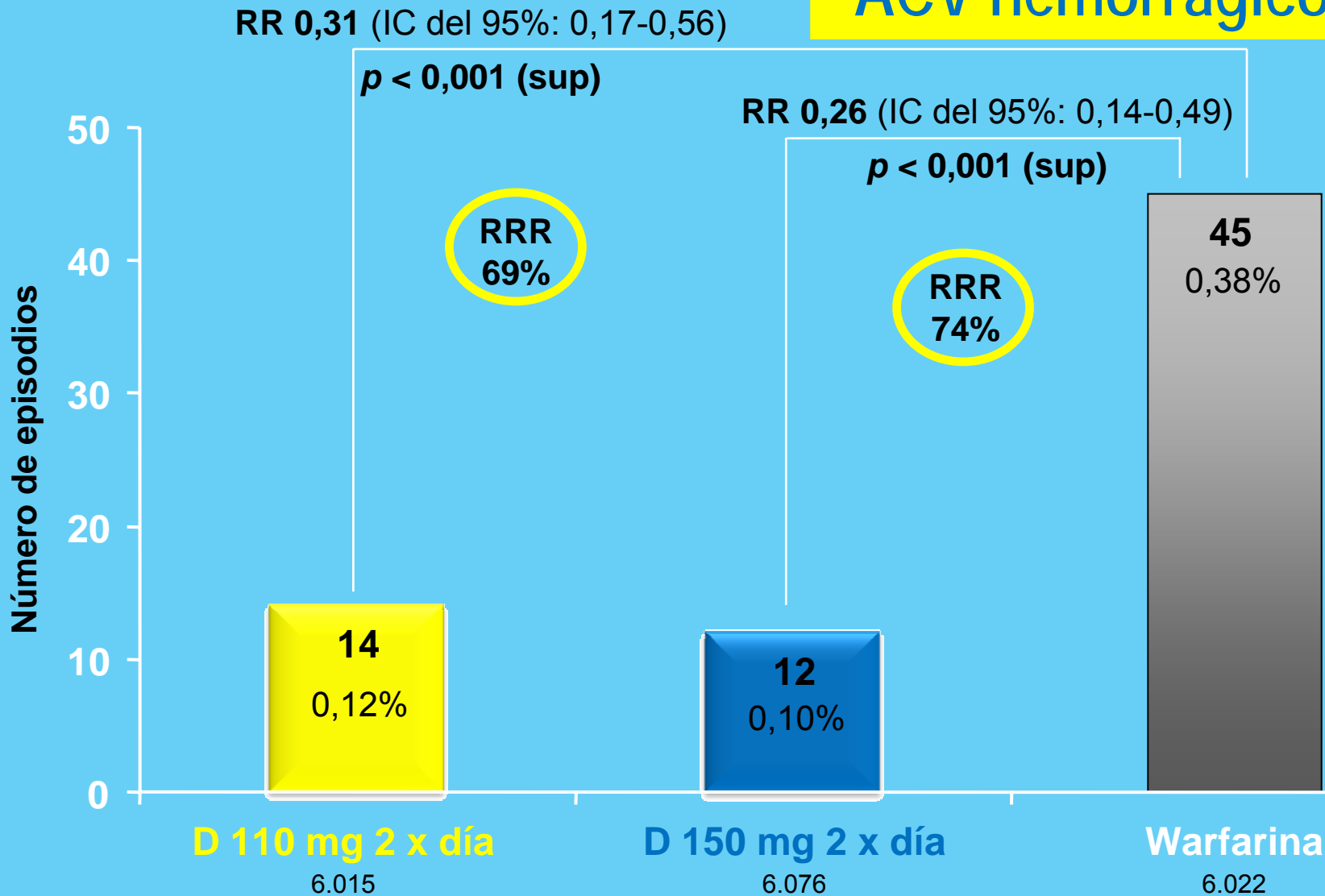
Todas las

Hemorragias



RELY: Dabigatran en FANV

ACV hemorrágicos



RELY: Dabigatran en FANV

Muerte Vascular

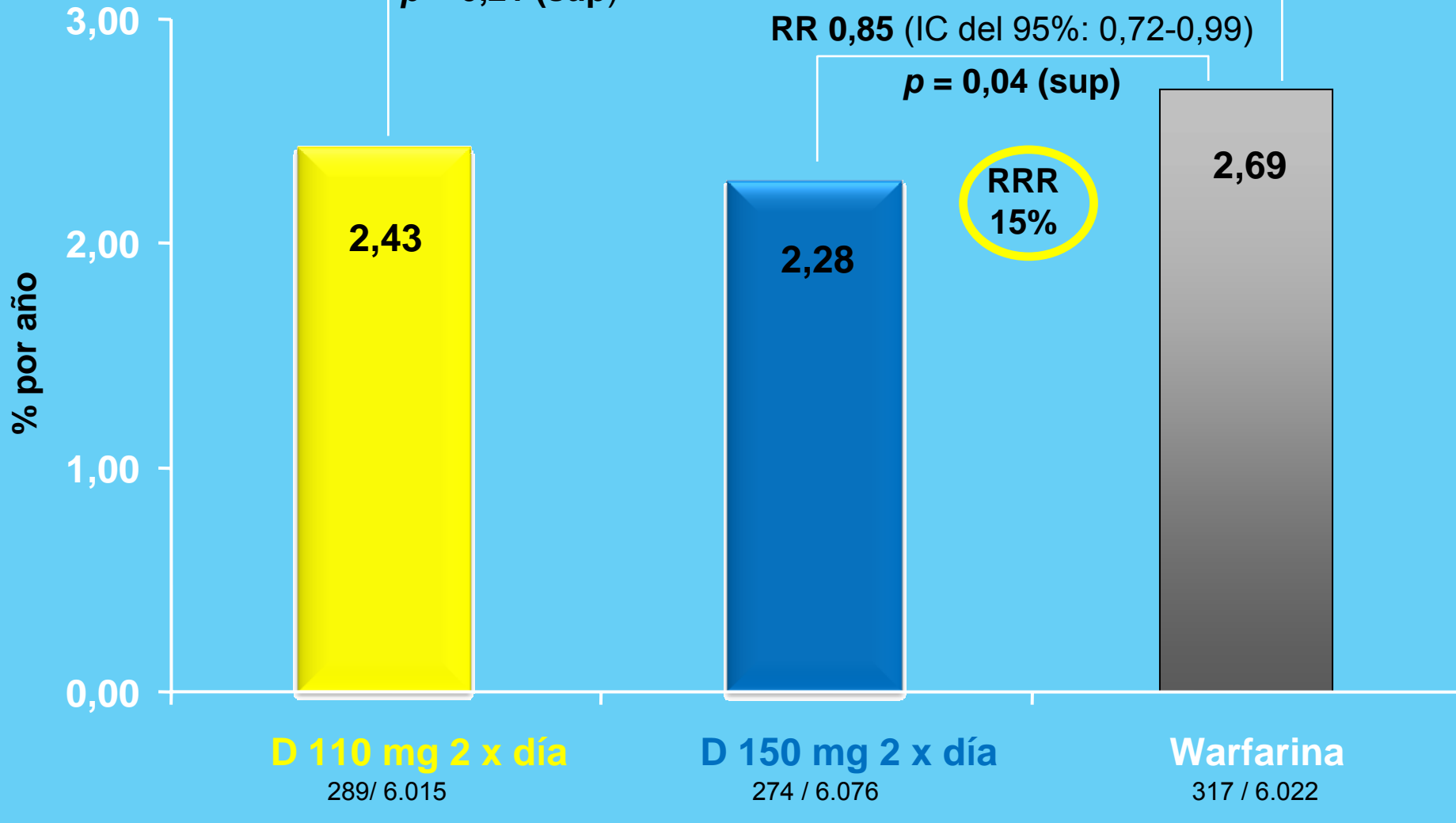
RR 0,90 (IC del 95%: 0,77-1,06)

$p = 0,21$ (sup)

RR 0,85 (IC del 95%: 0,72-0,99)

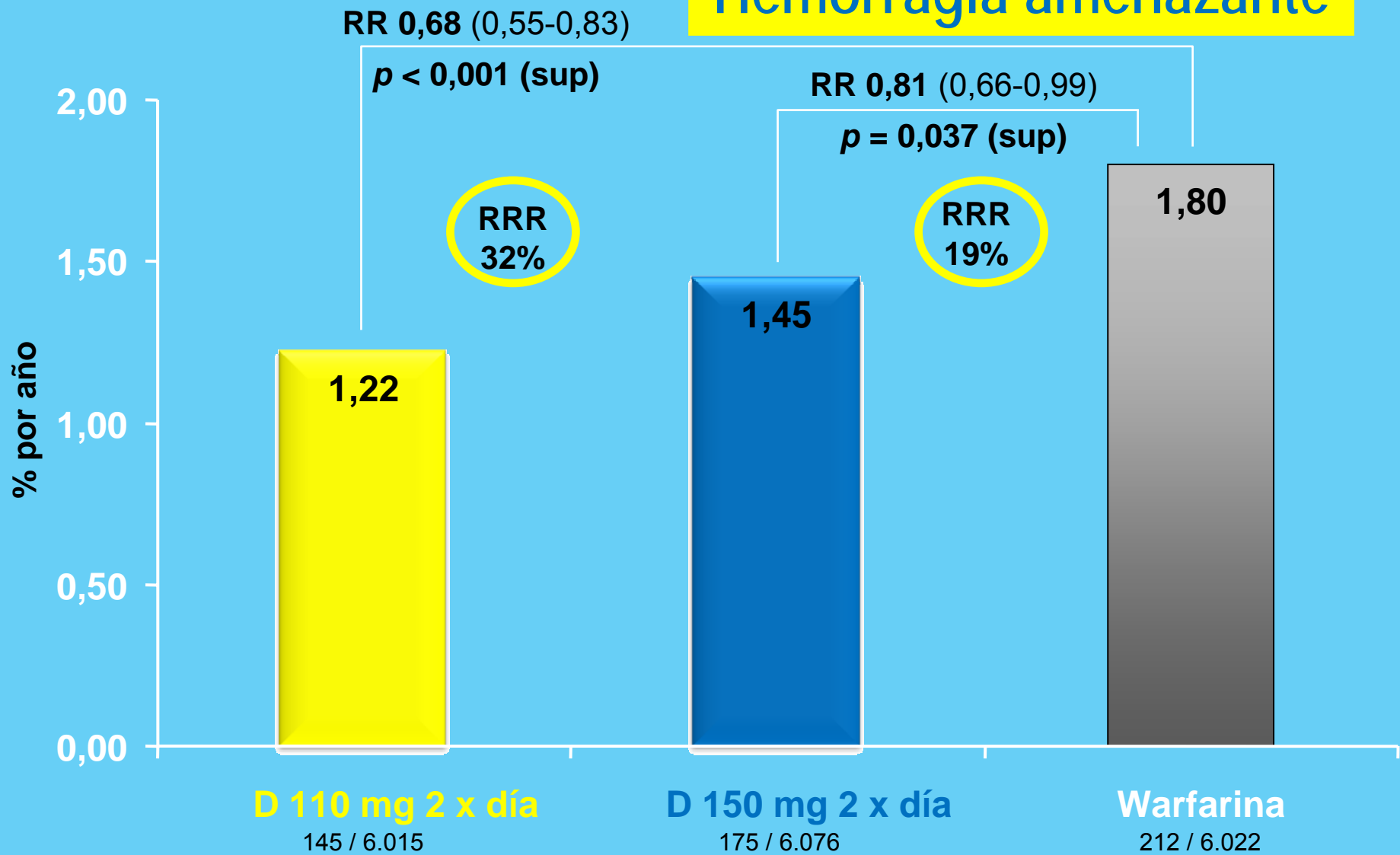
$p = 0,04$ (sup)

RRR
15%



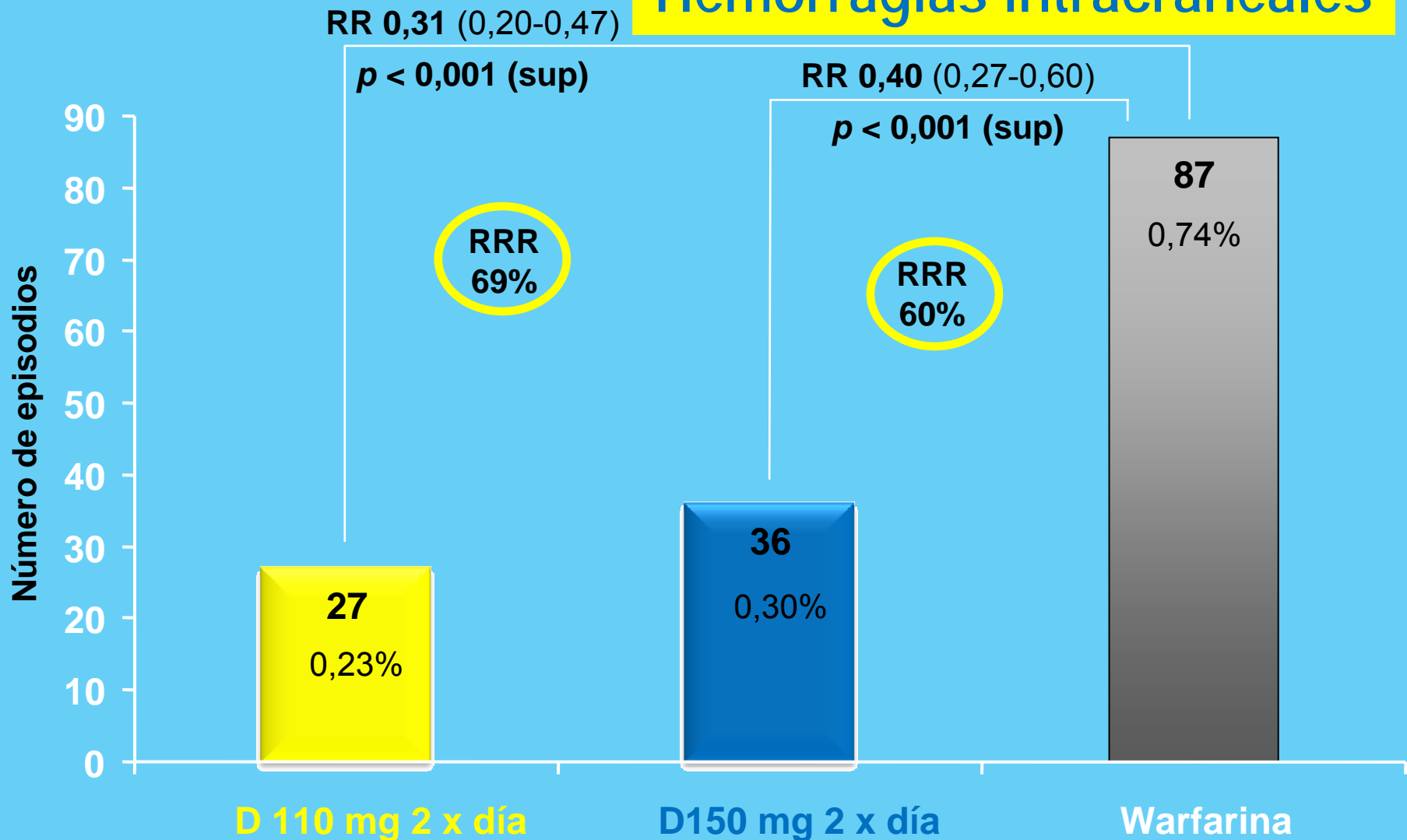
RELY: Dabigatran en FANV

Hemorragia amenazante



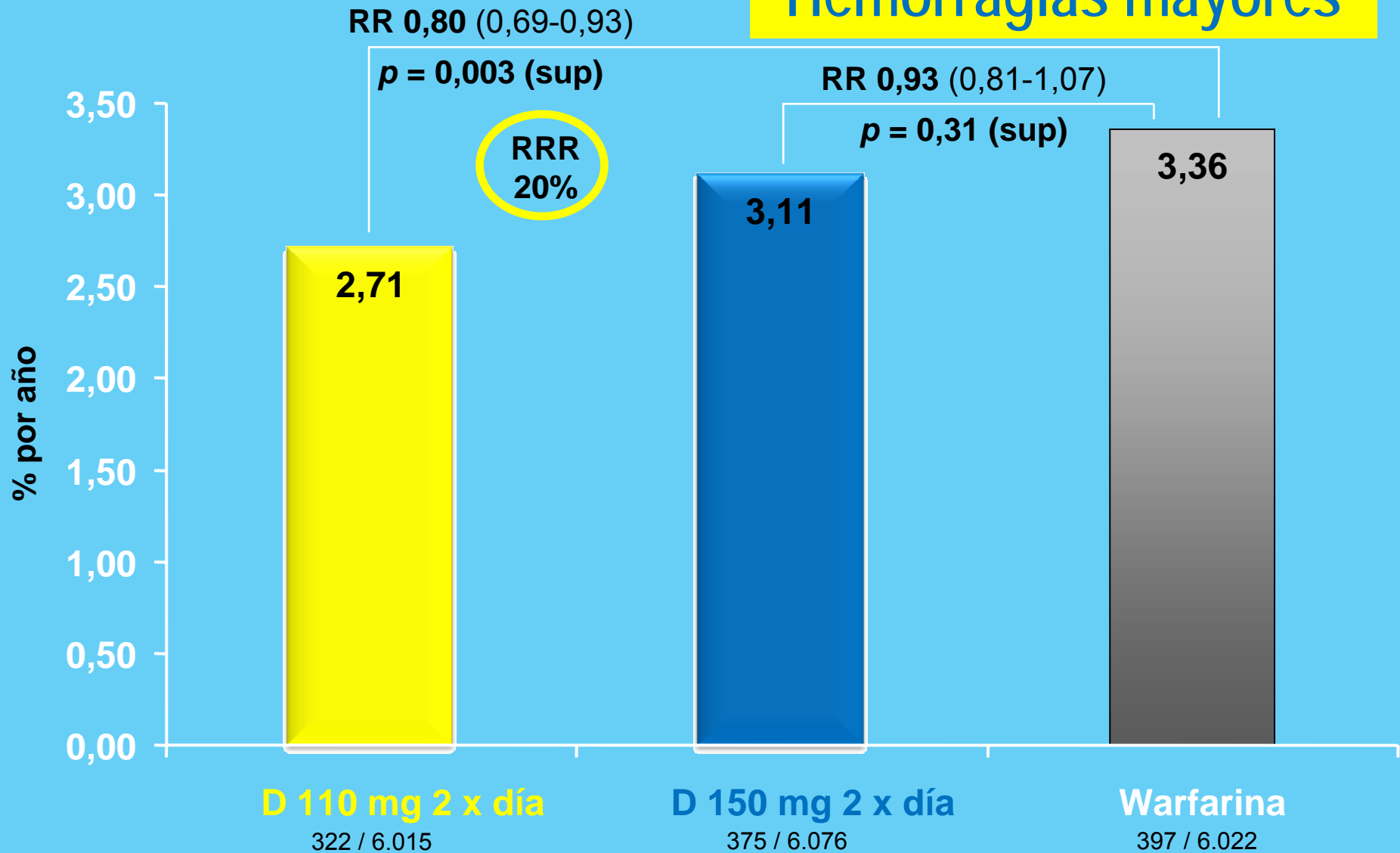
RELY: Dabigatran en FANV

Hemorragias intracraneales

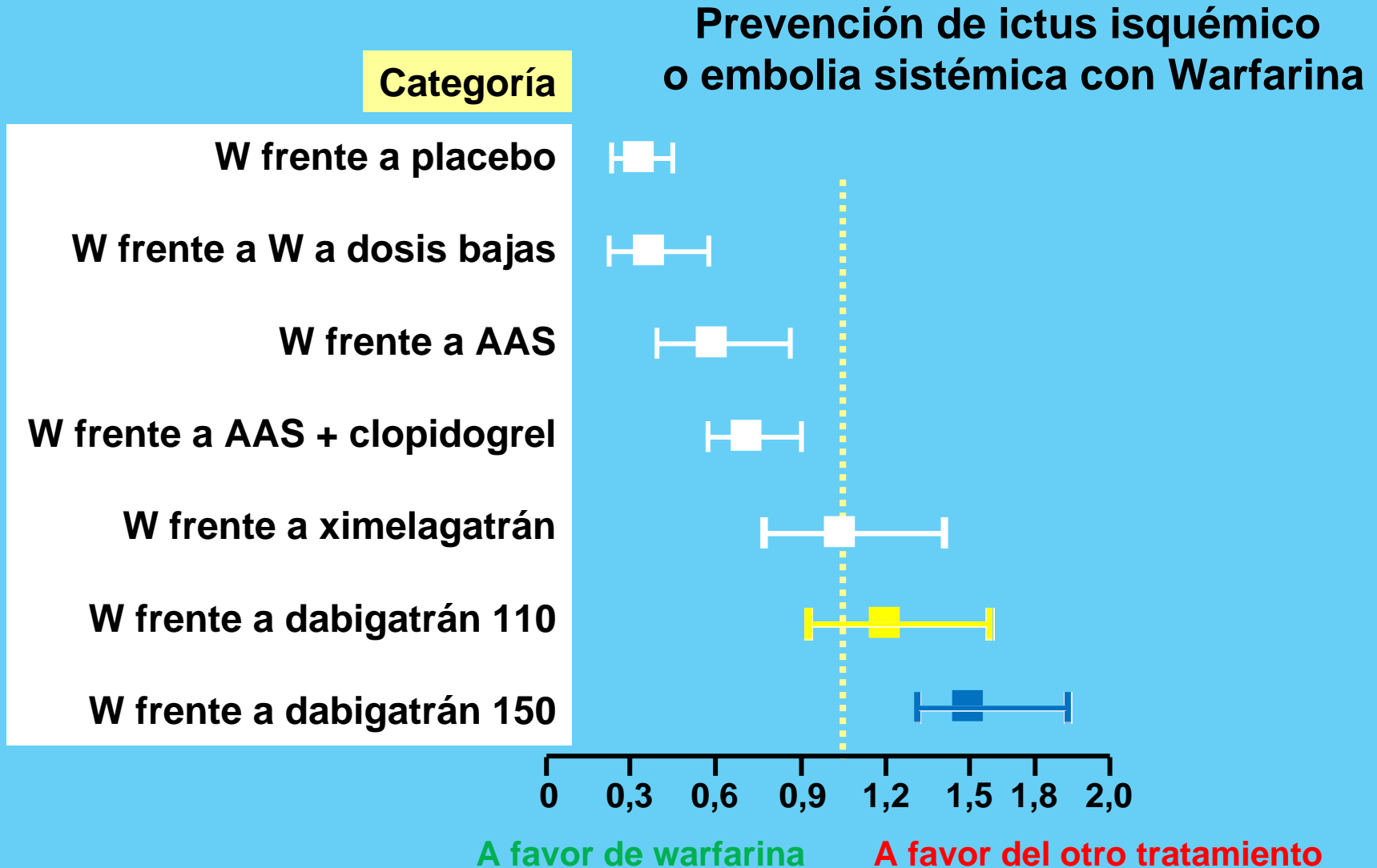


RELY: Dabigatran en FANV

Hemorragias mayores



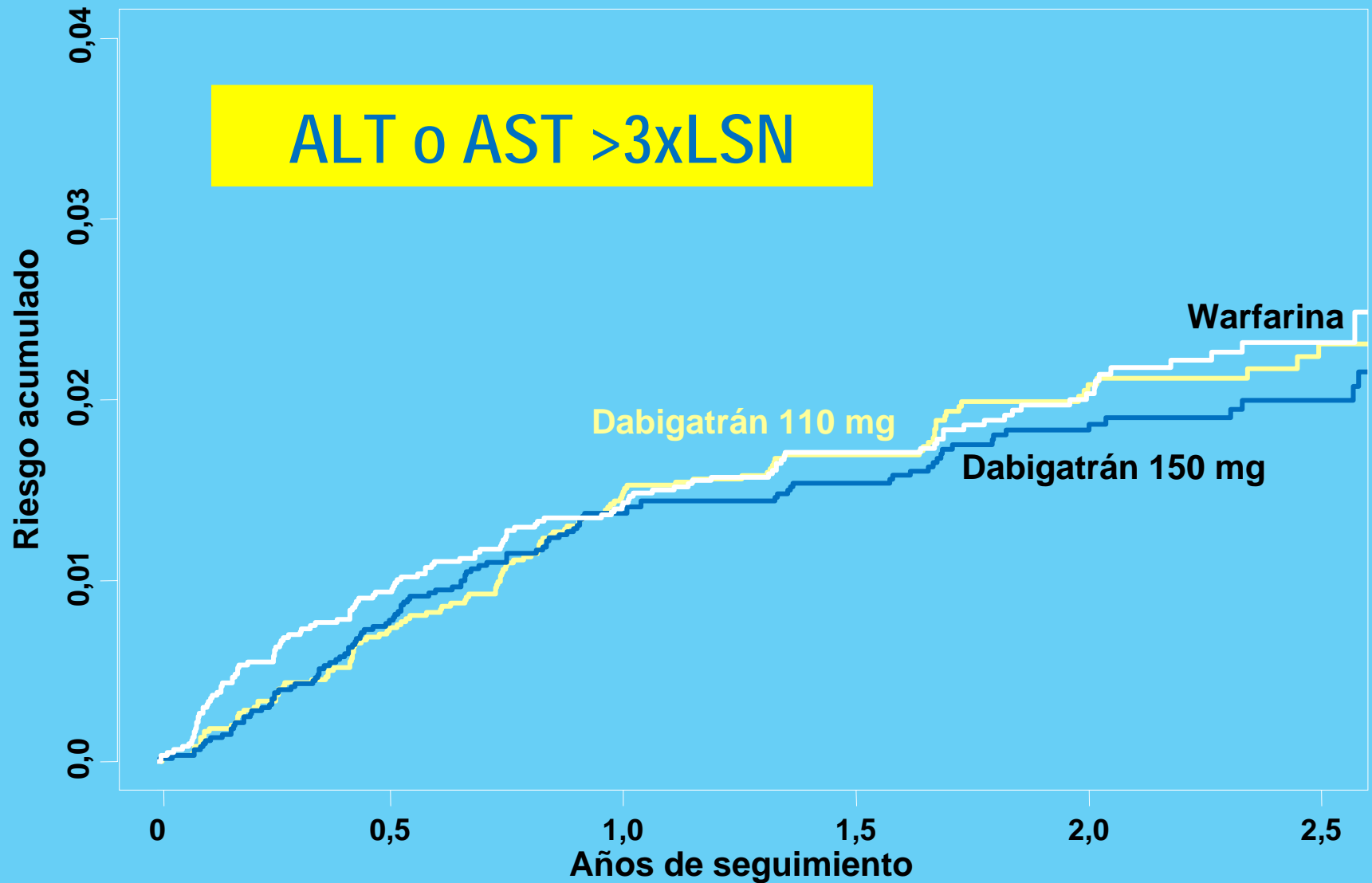
RELY: Dabigatran en FANV



RELY: Dabigatran en FANV

	D110 N = 6.015	D150 N = 6.076	Warfarina N = 6.022
ALT o AST > 3 x LSN	121	111	126
%	2,0	1,8	2,1
ALT o AST > 3 x LSN y bilirrubina >2 x LSN	11	14	22
%	0,2	0,2	0,4

RELY: Dabigatran en FANV



RELY: Dabigatran en FANV

Acontecimientos adversos

**Dabigatrán
110 mg
%**

**Dabigatrán
150 mg
%**

**Warfarina
%**

Dispepsia*

11,8

11,3

5,8

Disnea

9,3

9,5

9,7

Mareos

8,1

8,3

9,4

Edema periférico

7,9

7,9

7,8

Cansancio

6,6

6,6

6,2

Tos

5,7

5,7

6,0

**Suspensión del tratamiento por
síntomas gastrointestinales**

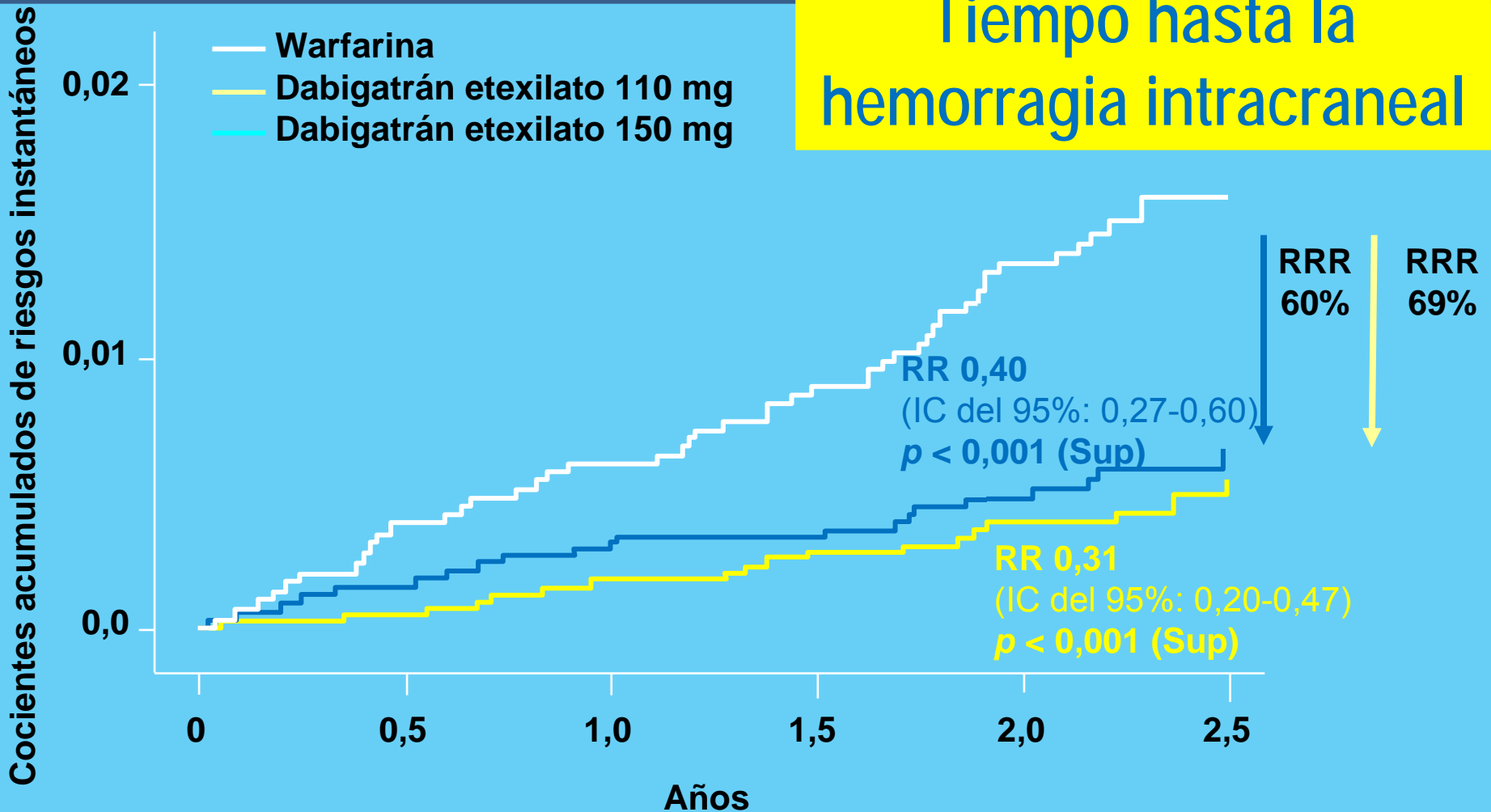
2,2

2,1

0,6

RELY: Dabigatran en FANV

Tiempo hasta la hemorragia intracraneal



RR, Riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; Sup, superior

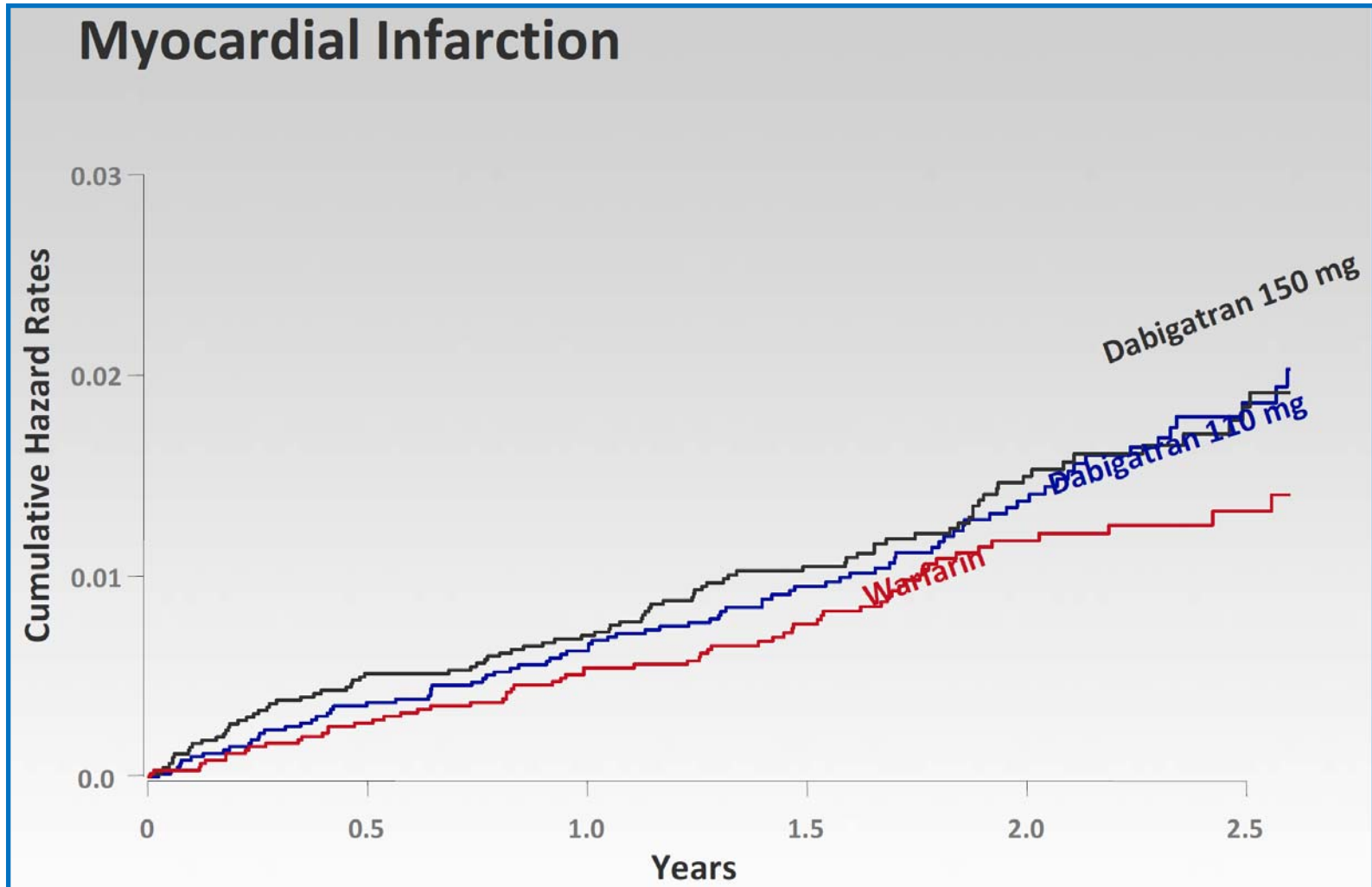
RELY: Dabigatran en FANV

frente a Warfarina	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg
ACV o Embolia sistémica	=	Superior
ACV hemorrágico	Superior	Superior
Hemorragia mayor	Superior	Superior
Hemorragias totales	Superior	Superior

Dabigatran 110 mg: más seguro para Hemorragias

Dabigatran 150 mg: más efectivo para ACV o embolia sistémica

RELY: Dabigatran en FANV



RELY: Dabigatran en FANV

Superiority Analysis

	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	Dabigatran 110 mg vs warfarin		Dabigatran 150 mg vs warfarin	
	Annual Rate	Annual Rate	Annual Rate	RR 95% CI	<i>P</i>	RR 95% CI	<i>P</i>
Stroke or Systemic Embolism	1.5 %	1.1 %	1.7 %	0.91 0.74-1.11	.34	0.66 0.53-0.82	< .001
Major Bleeding	2.7 %	3.1 %	3.4 %	0.80 0.69-0.93	.003	0.93 0.81-1.07	.31

RELY: Dabigatran en FANV

Time in Therapeutic Range

	Warfarin-experienced	Warfarin-naive
Randomized	8989 (49.6%)	9123 (50.4%)
INR (TTR)	67%	61%

INR debería estar ≈80% en Rango Terapéutico para conseguir la reducción de ACV/Embolias sistémicas como Dabigatran 150

Nuevos anticoagulantes orales y SCA-FANV

Utilidad: Predicibilidad de su efecto
Comodidad de uso

Limitaciones: Pendiente de resultados en subgrupos

Dabigatrán: Eficacia demostrada en FANV
Pendiente de resultados en SCA

Rivaroxaban: Resultados pendientes en FANV y
SCA