



Nuevos objetivos terapéuticos en el manejo farmacológico de la FA

Julio Montes Santiago
Complejo Hospitalario
Universitario Vigo

Arritmia

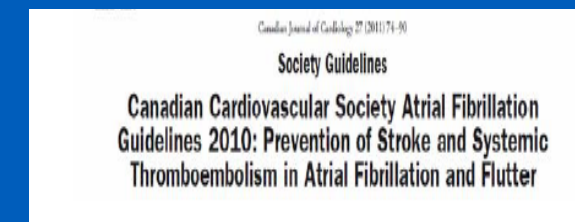
Gervasio Pérez, Darmstadt, 2011



Novedades último año

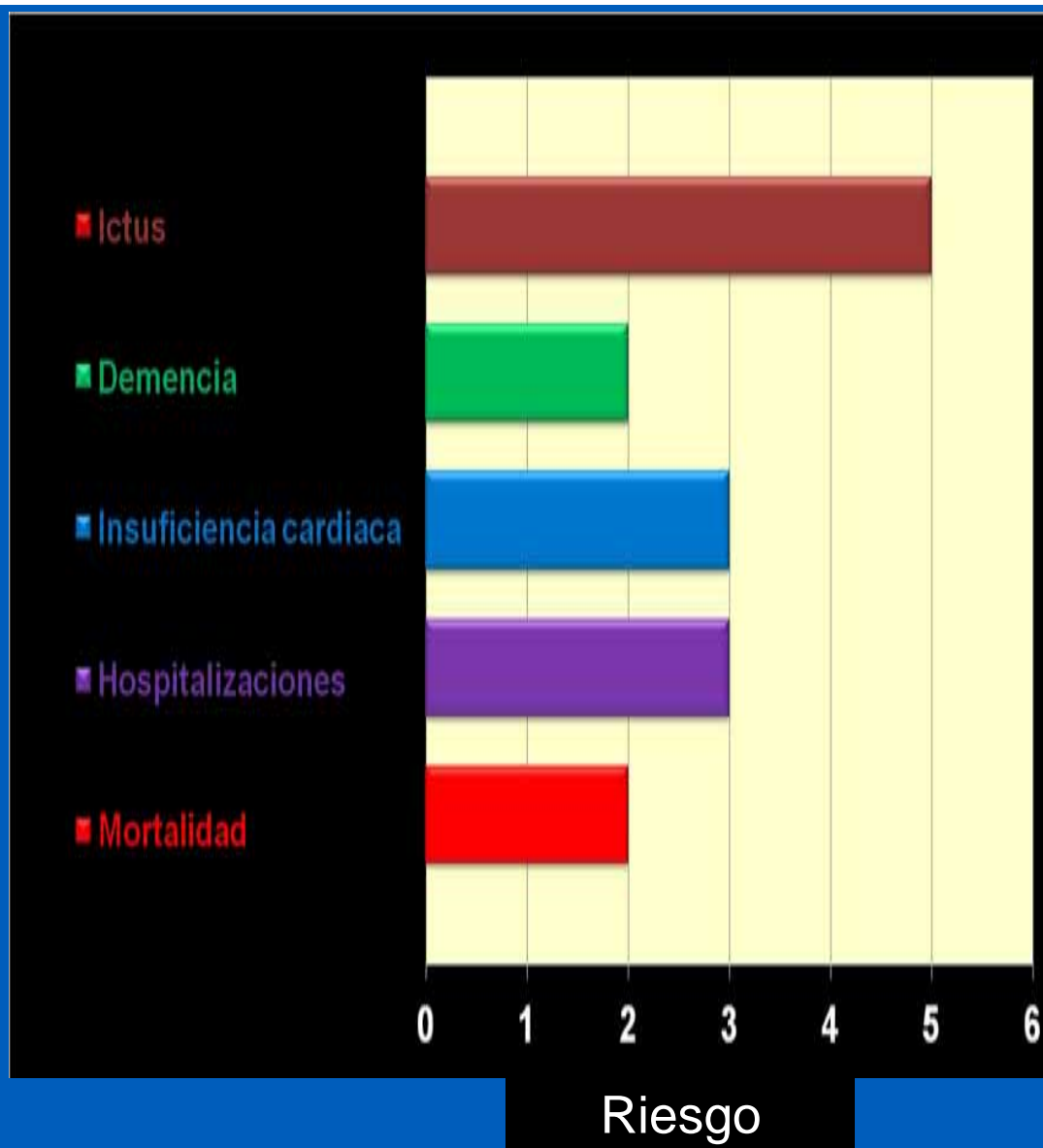


- Magnitud y consecuencias de la epidemia de FA
- La FA en España/importancia para el internista
- Aparición de nuevas Guías
 - Europea, Canadiense, Update americano dabigatran
 - Valoración riesgo hemorrágico Europea (2011)
- Nueva clasificación FA y aspectos clínicos
- Trombopprofilaxis
 - Escalas CHA₂DS₂Vasc
 - Escala HAS-BLED (sangrado)
 - Recomendaciones
 - Nuevos anticoagulantes
- Estrategia ritmo vs. Frecuencia





La FA incrementa riesgo de morbimortalidad



15% de ictus en FA (~riesgo en paroxística o sostenida)^{2,3}

Mortalidad Ictus cardioembólico

1 mes: 25%⁴

12 mes: 50%⁵

1. Wolf PA, et al. Stroke 1991;22:983-988; 2. Rosamond W et al. Circulation. 2008;117:e25-146; 3. Hart RG, et al. J Am Coll Cardiol 2000;35:183-187.4. Lin H-J, et al. Stroke 1996; 27:1760-1764; 5. Marini C, et al. Stroke 2005;36:1115-1119. 6. Van Genderl IC et al. Europace 2006; 8: 943-9. Wattigney MA et al. Circulation. 2003;108:711-6.

La epidemia de la FA



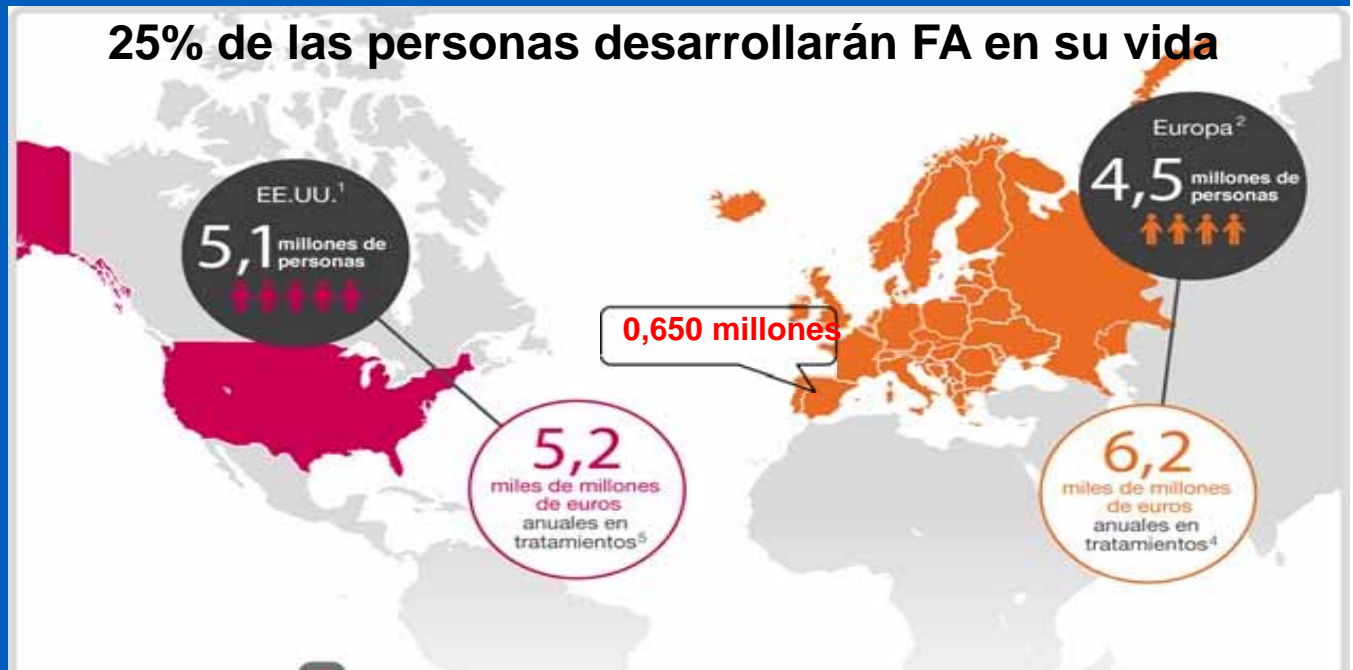
1 MILLÓN DE EUROS:
CONCEDIDOS A PROYECTOS
ELEGIDOS POR VOTACIÓN
PÚBLICA

Jane Seymour, 2010



James Woods, 2003

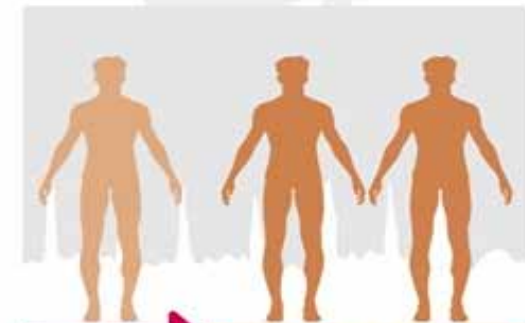
25% de las personas desarrollarán FA en su vida



INGRESOS HOSPITALARIOS
causados por
fibrilación auricular

↑ 60%

en los últimos 20 años³

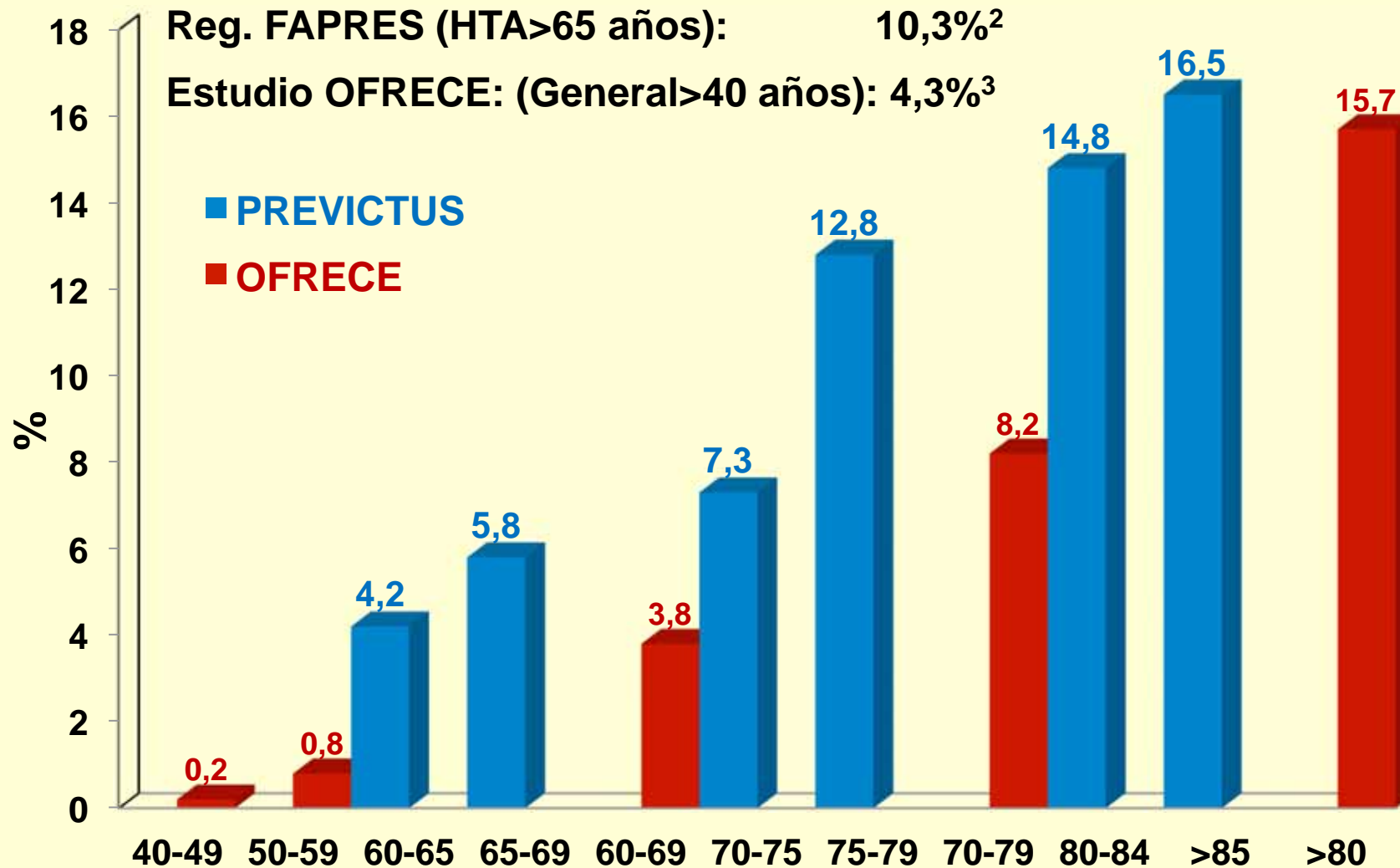


Hoy

2050

se prevé que el número
de personas con fibrilación
auricular se **duplique**¹

España: prevalencia de FA en población general

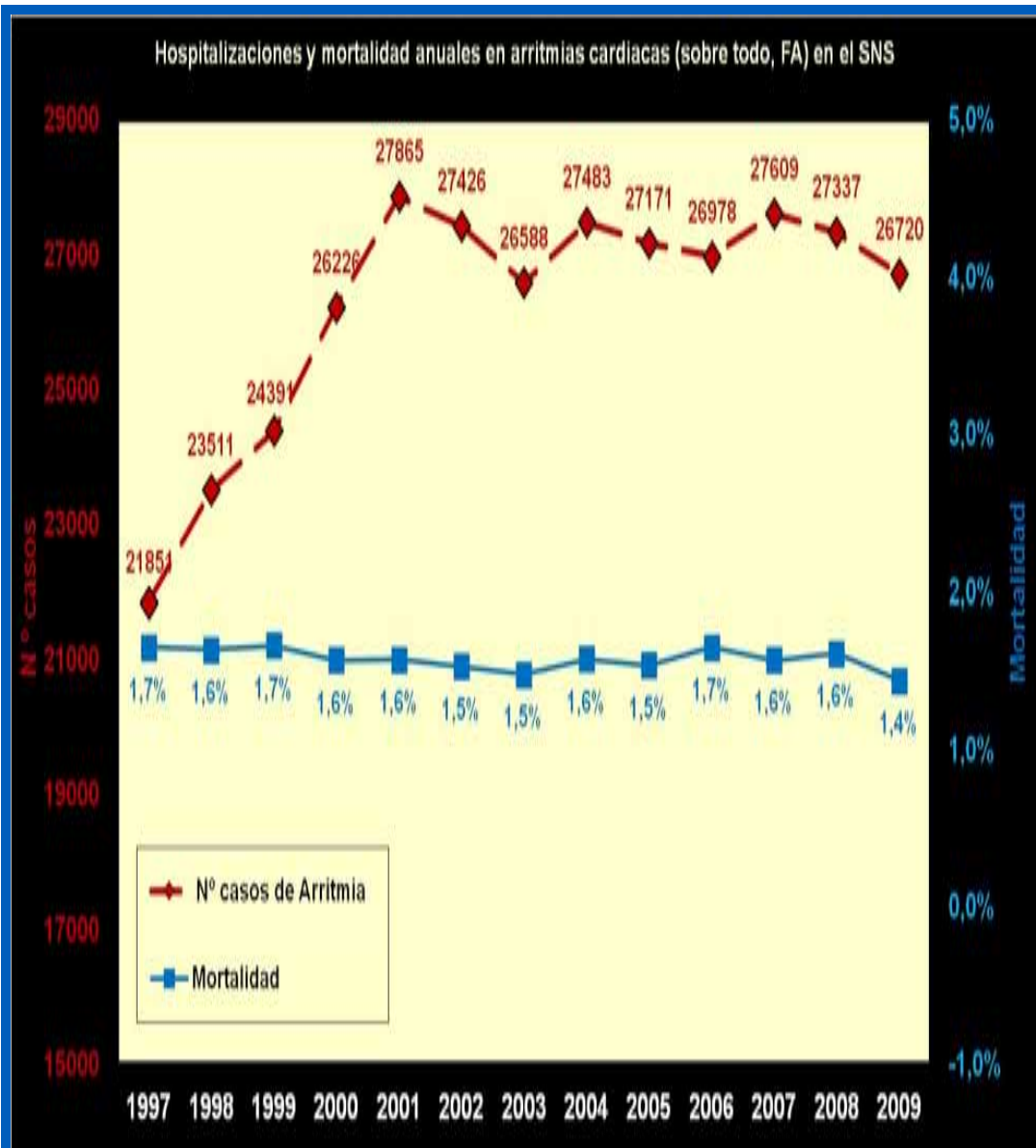


Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 616-24.

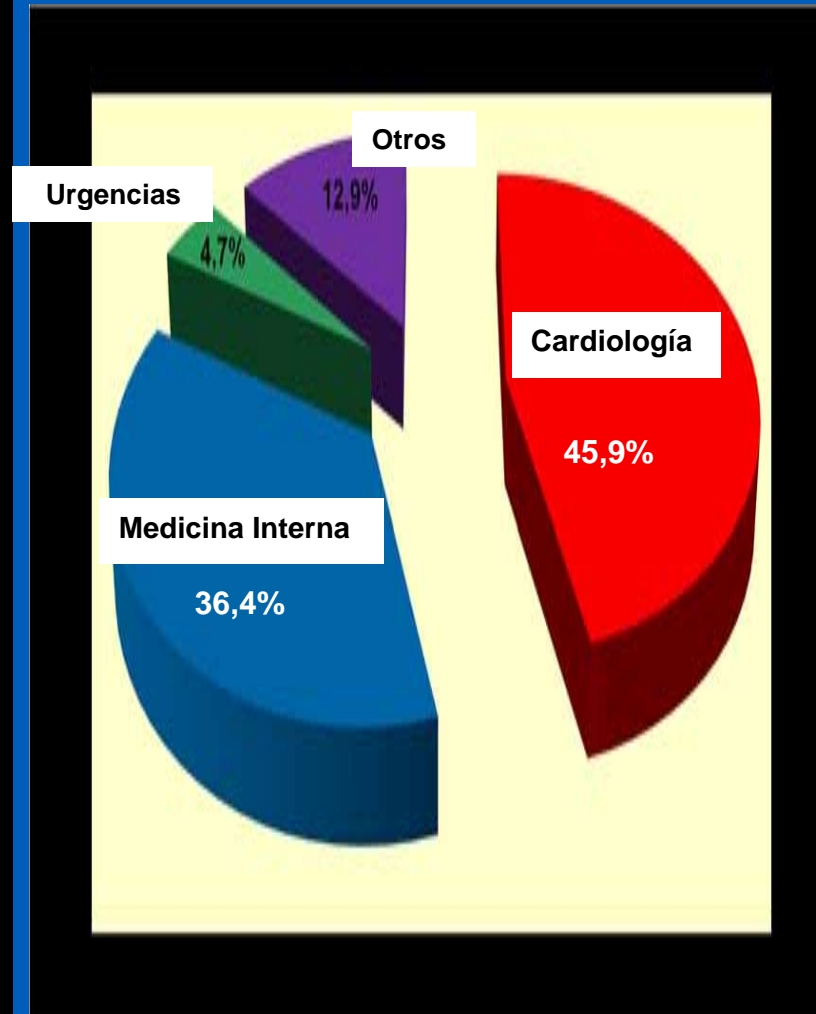
Registro FAPRES. Rev Esp Cardiol. 2010;63(8):943-50

Roig E. Estudio Ofrece. Congreso ECV, Maspalomas, Octubre2011

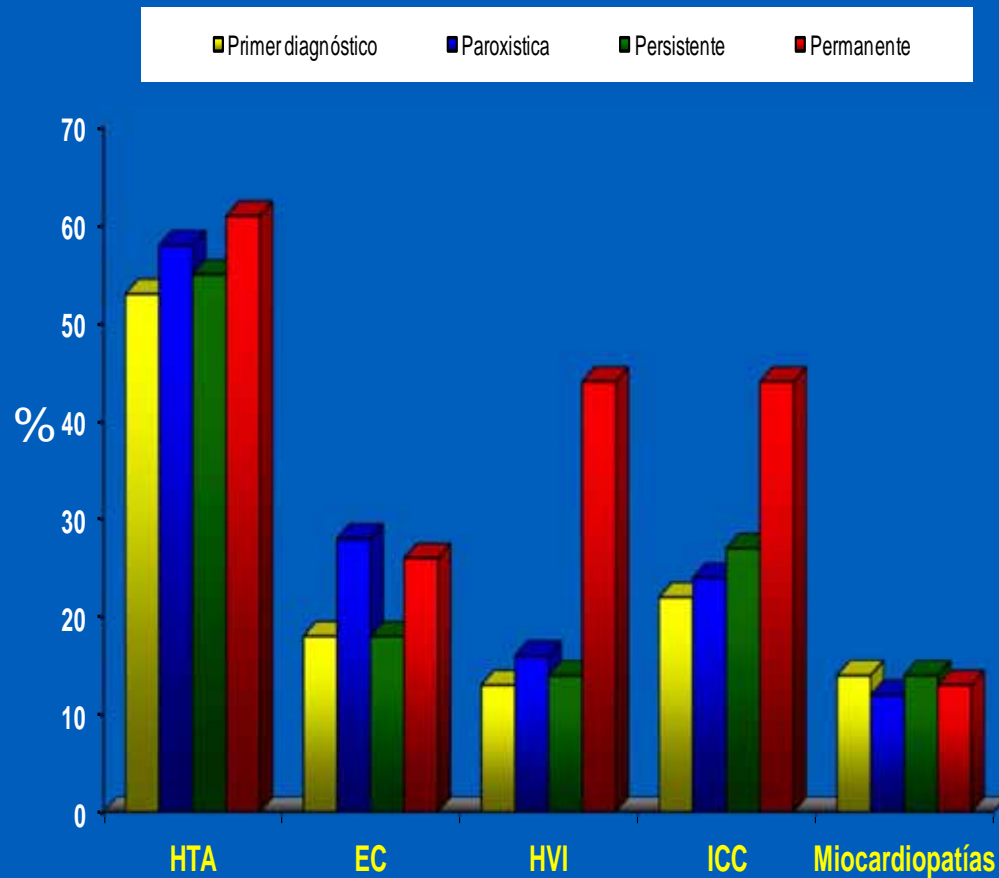
España: FA hospitalizada



Servicios de ingreso



Comorbilidades de la FA

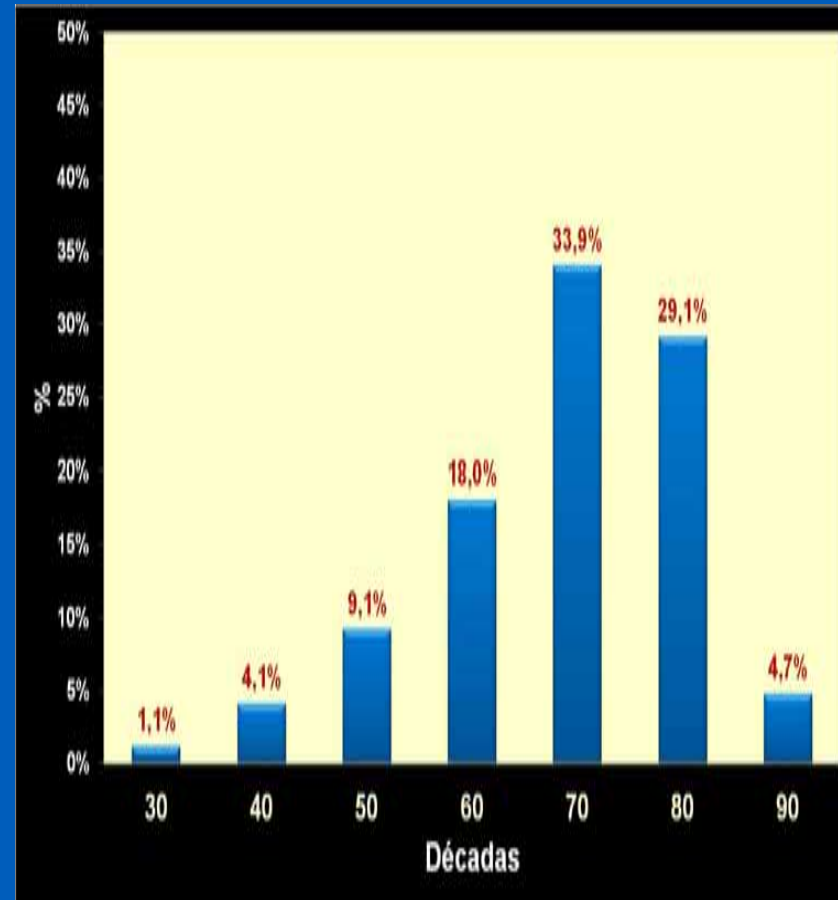


Euro Survey. Rev Esp Cardiol. 2008; 8: 38D-41D

Heart failure
Age
TIA/Stroke
COPD
Hypertension

HATCH ≥ 5 : 50% FA permanente

De Vos CB et al. : JACC 2010; 55:725-31.



Hospitalizados

HTA (43%)
 IC (15%),
 Diabetes mellitus (18%)

Montes J et al. Rev Clin Esp. 2011 (supl. 1)

Costes de la FA

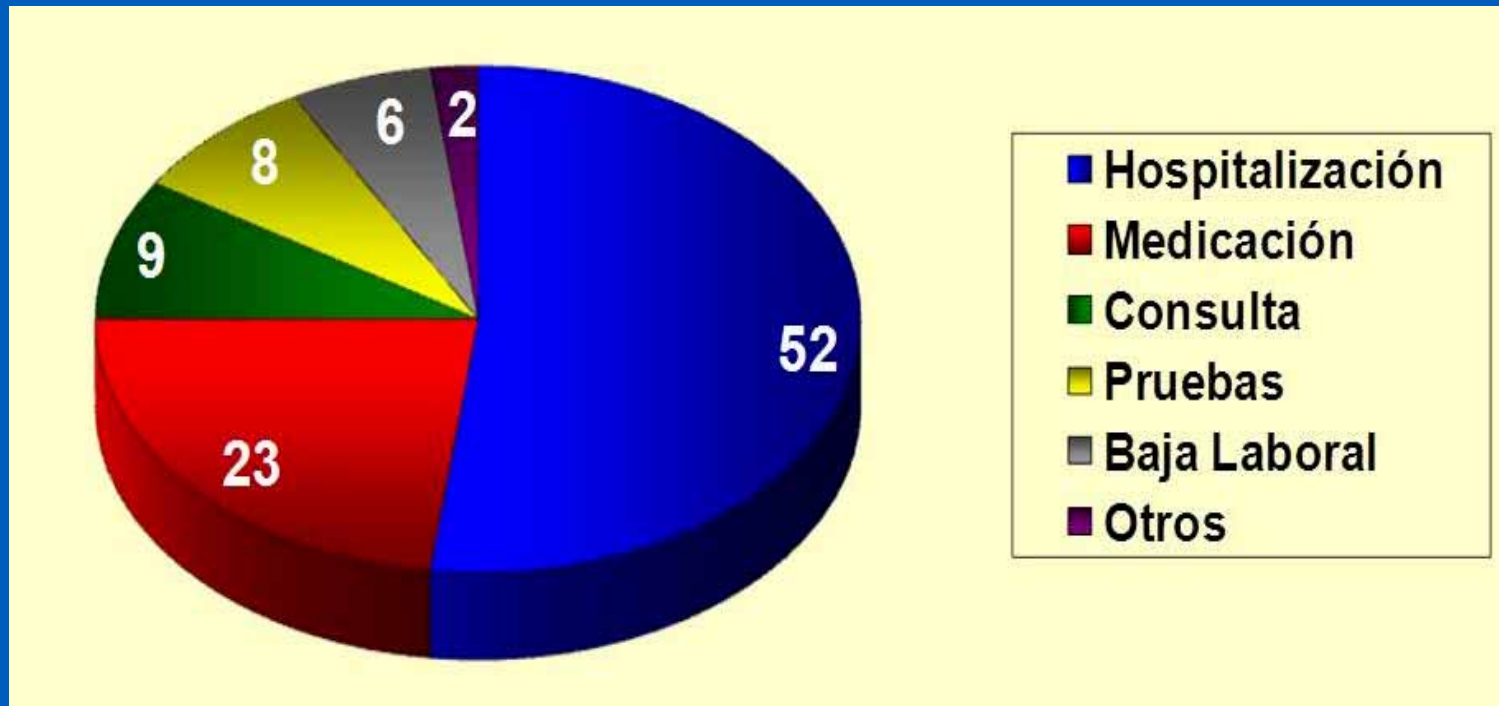


Coste medio anual por paciente :

3.000 €

Coste en la Unión Europea:

13.000 millones €



ESPAÑA

Coste anual por paciente:

2.340 € (43 % en costes hospitalarios)

España:

1.545 millones €



Nueva clasificación de la FA

1º episodio diagnosticado de fibrilación auricular

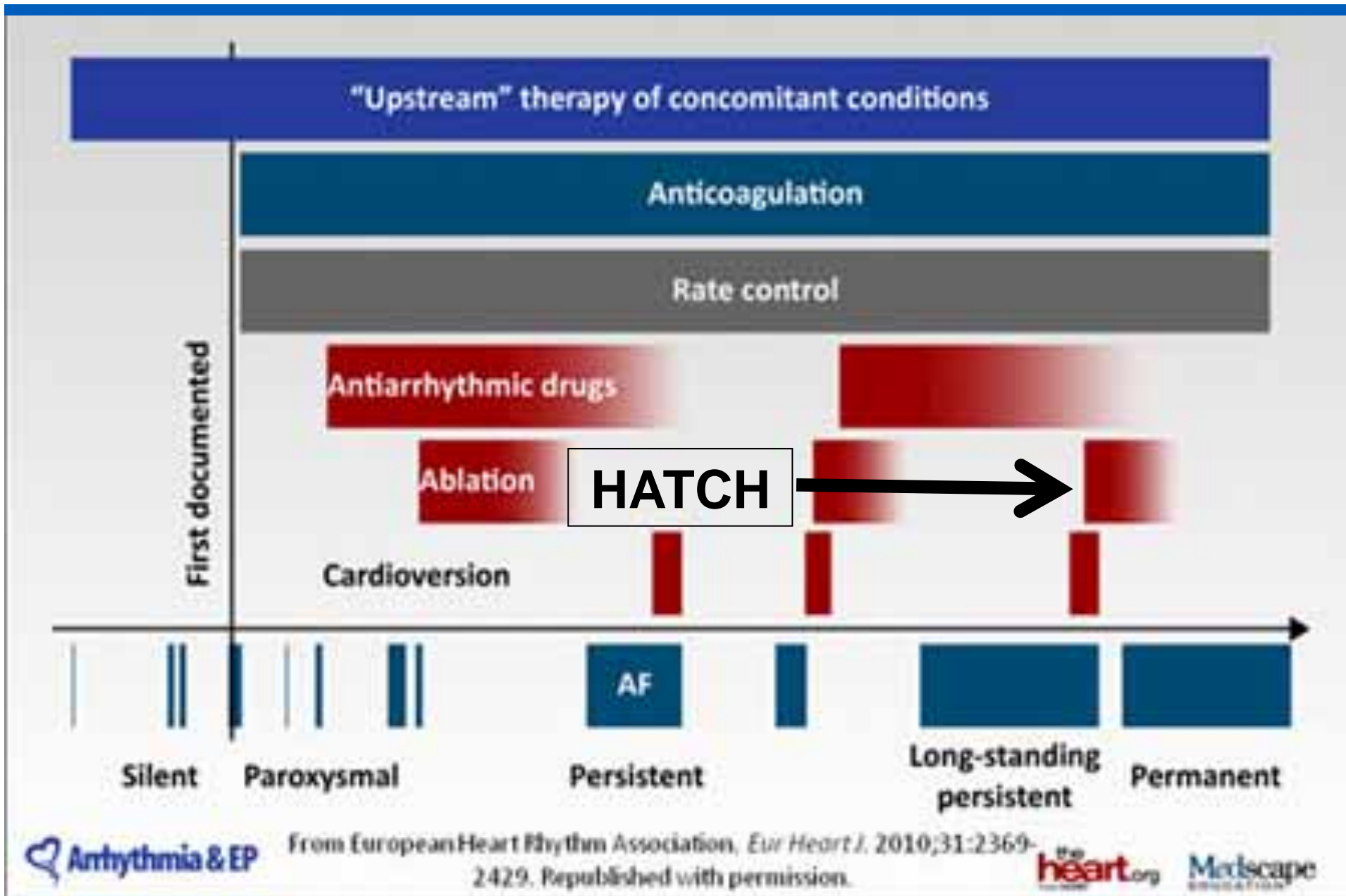
Paroxística
(habitualmente < 48 h)

Persistente
(> 7 días o requiere CV)

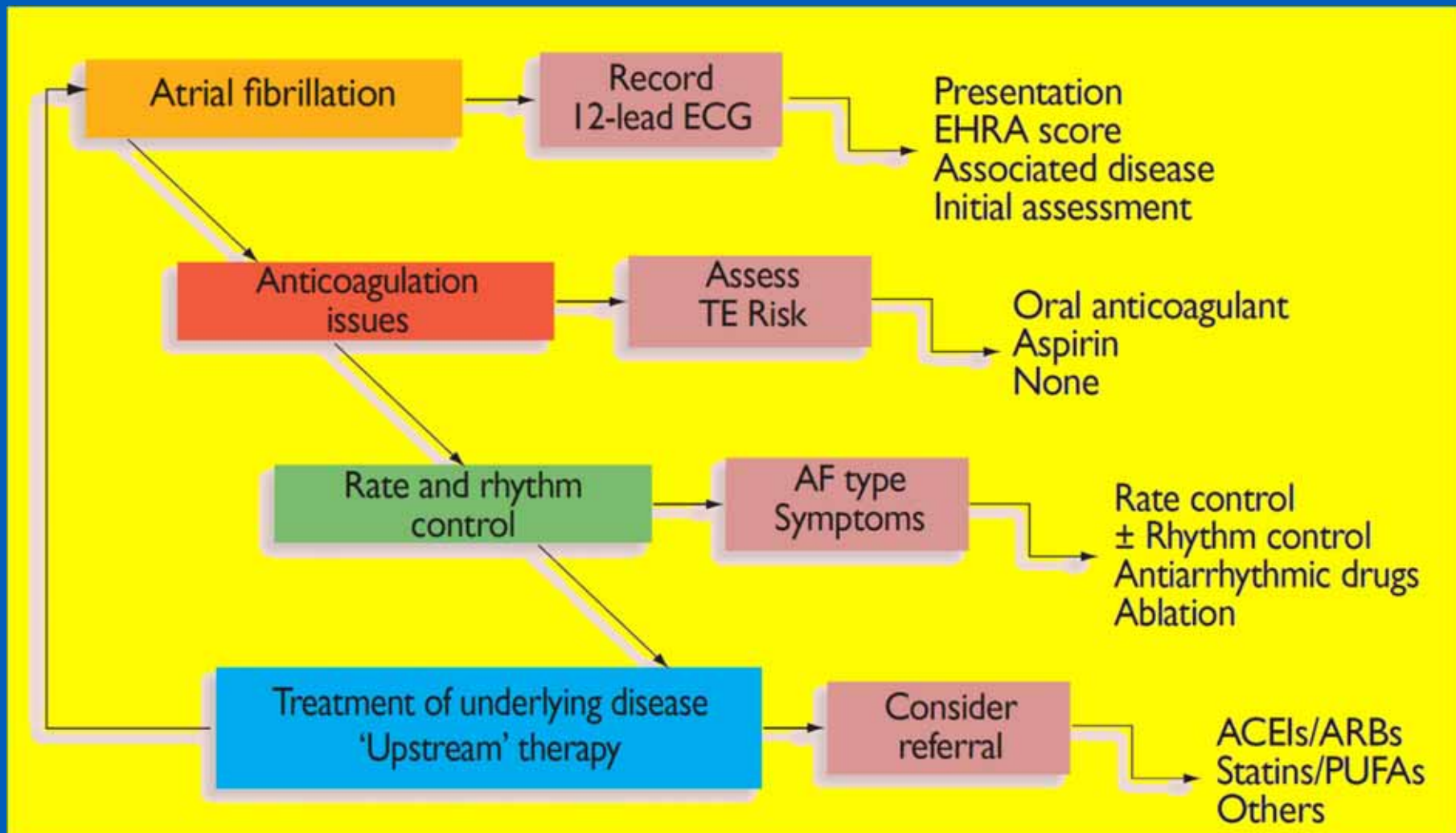
Persistente de
larga duración (> 1
año)

Permanente
(aceptada)

Curso natural de la FA



Principios del manejo en cascada de la FA



European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES



Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

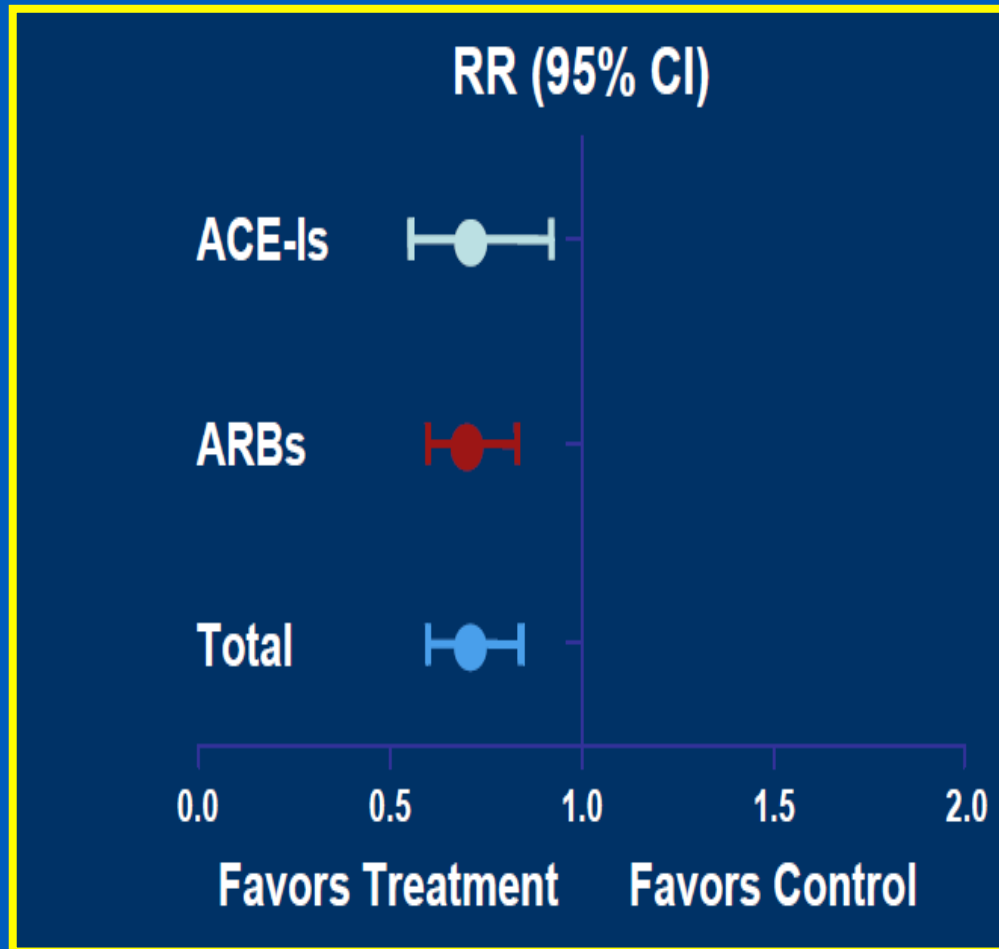
Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Prevención FA: IECA/ARA II reducen riesgo



Metanálisis 11 estudios (56308 p.)
IC: 4, HTA: 3, IAM: 2, FA tras cardiov.: 2)



IECA/ARA II: ↓RR 28% (p=.0002)
IECA: 28% (p=.001)
ARAI: 29% (p=.0002)

Sobre todo en IC

En HTA sólo efectivo si hay HVI

Healey RS et al. JACC 2005; 545: 1832-9.









Escala CHA₂DS₂-VASc Escala HAS-BLED

Factor de Riesgo	Valor
ICC/Disfunción VI	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus o AIT previo	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

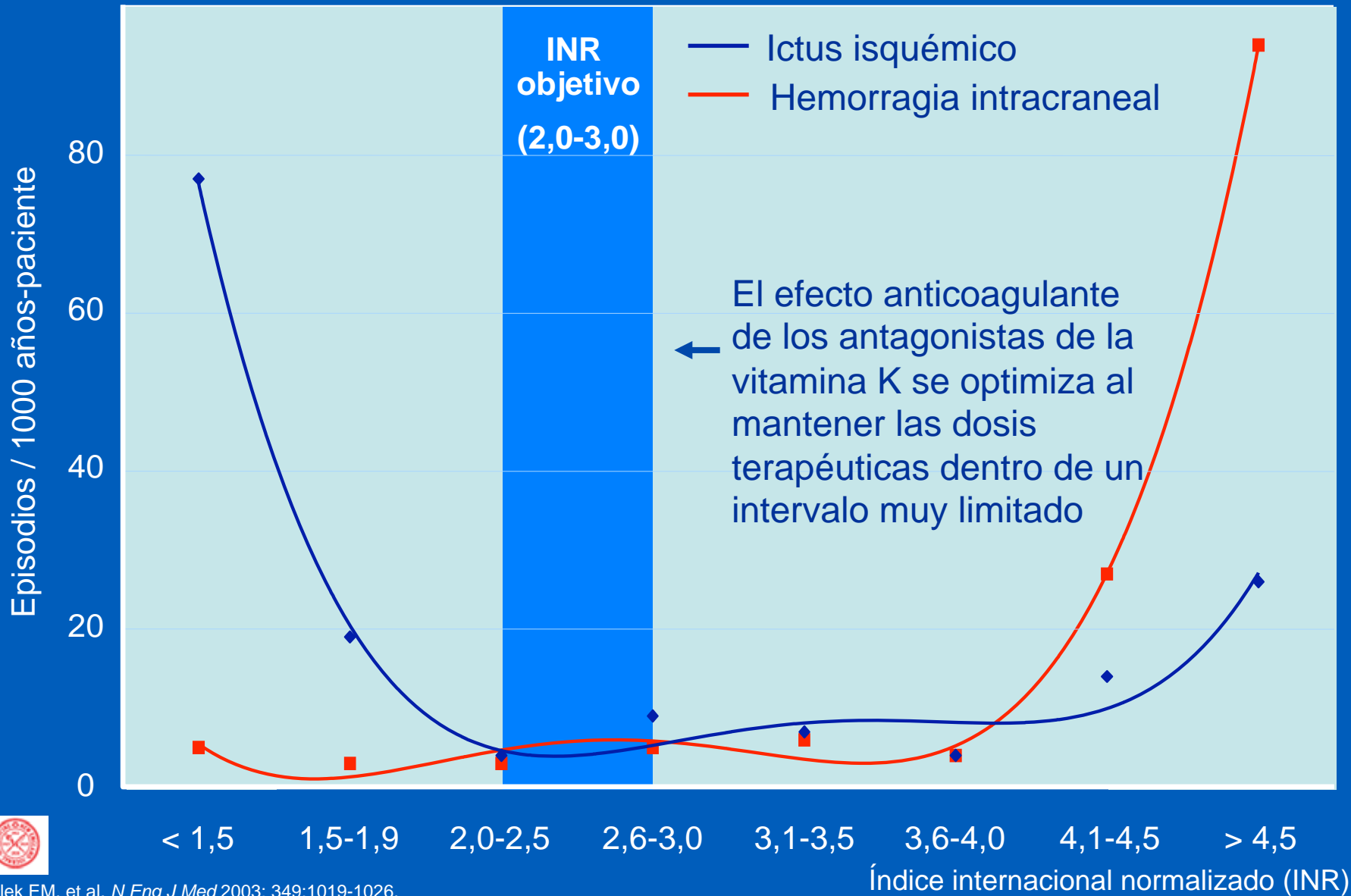
Condición clínica	Puntos
Historia de hipertensión	1
Alteración hepática o renal	1*
Ictus previo	1
Sangrado	1
Mal control INR	1
Edad >65 años	1
Fármacos o alcohol	1*#
*1 punto por cada (máximo 2) #Antiagregantes o AINE	
>3 riesgo	

Anticoagulación y hemorragia: la doble faz



Summary	Points to Consider	
<p>Choices to Prevent Stroke</p> <p>AAS</p>  <p>Coated Aspirin</p>	<p>Stroke Risk</p> 	<p>Severe Bleeding Risk</p> 
<p>Warfarina</p>  <p>Warfarin</p>		
<p>100 faces representing 100 patients. For AAS: 8 light blue (minor stroke), 1 dark blue (major stroke), 1 pink (severe bleeding), 90 smiling (no stroke/bleeding). For Warfarin: 4 light blue (minor stroke), 3 dark blue (major stroke), 3 pink (severe bleeding), 90 smiling (no stroke/bleeding).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chance of stroke is 8 out of 100 • Chance of severe bleeding is 1 out of 100 • Could experience stomach pain or heartburn • Need to take medication daily • Small cost 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduces chance of stroke to 4 out of 100 • Chance of severe bleeding is 3 out of 100 • Easy bruising • Need to have regular blood testing • Should restrict alcohol intake • Avoid activities that increase the chance of head injury • Need to take medication daily • Cost
<p>Light blue indicates minor stroke; dark blue, major stroke. Smiling faces indicate no stroke or major bleeding.</p>		

Intervalo terapéutico limitado con AVK



Nuevos anticoagulantes



Rivaroxaban



Dabigatran



Publicaciones: comparación con warfarina en FA

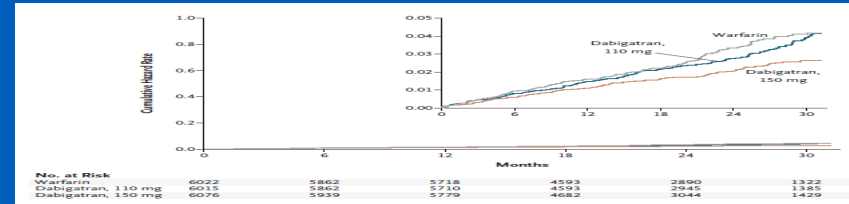


RELY, dabigatran

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., Armit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Elisavinda Thrombolis, B.A., Jeanna Varvel, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., ntin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators¹

N Engl J Med 2009;361:1139-51.

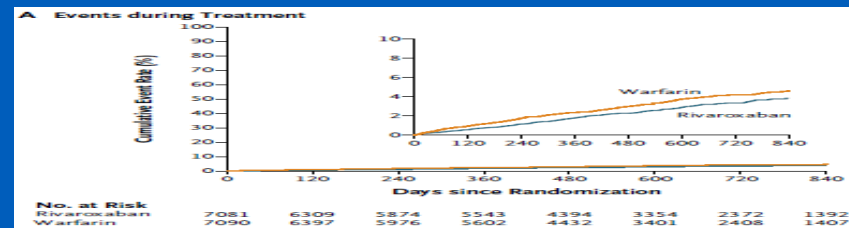


ROCKET AF, rivaroxaban

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., M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., F Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators¹

N Engl J Med 2011;365:883-91.



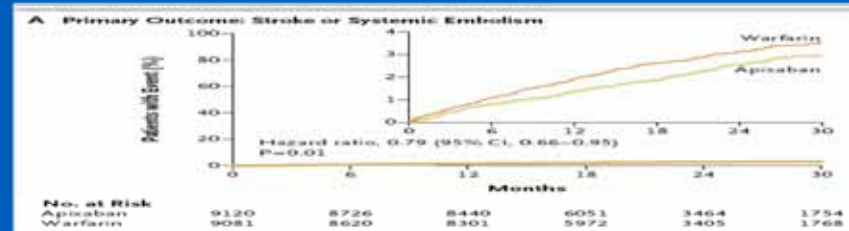
ARISTOTLE, apixaban

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 Atar, M.D., Alvaro Arzamano, 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., Jeff H. M.D., Puneet Mahajan, M.D., Ph.D., Piotr Janaszek, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Frank W.A. Verhaeght, M.D., Ph.D., ntin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators¹

N Engl J Med 2011;365:981-92.

ABSTRACT

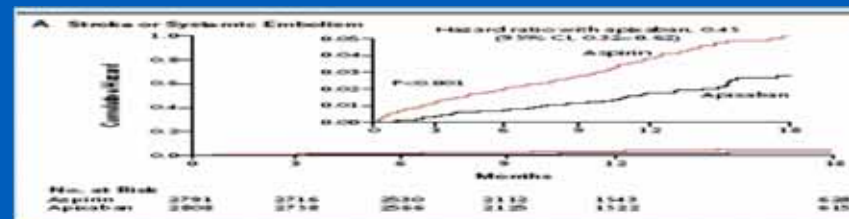


AVERROES, apixaban vs. AAS

Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.D., M.Sc., Christopher Granger, M.D., Ph.D., Michael Hanna, M.D., M.P.H., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Arzamano, 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., Jeff H. M.D., Puneet Mahajan, M.D., Ph.D., Piotr Janaszek, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Frank W.A. Verhaeght, M.D., Ph.D., ntin, M.D., Ph.D., and the AVERROES Committees and Investigators¹

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



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ENGAGE AF, Edoxaban

Estudios: Comparación con warfarina en FA



Trial	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
N	18,113 (3 arms)	14,264	18,201
Drug (Brand name)	Dabigatran (Pradaxa) 150 mg bid	Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg qd	Apixaban (Eliquis) 5 mg bid
Trial design, randomized	Open label	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy
Mean Age (yrs)	71.5	73	70
Male ratio	63.6%	60.1%	65.3%
Previous CVA	20%	54.7%	18.9%
CHADS score	2.1	3.5	2.1
% 0-1	32%	0%	34%
% ≥ 3	33%	87%	30%
Efficacy % vs warfarin (CVA or SE)	1.71 vs. 1.11 $p < .001$ NNT = 167	2.42 vs. 2.12 $p = .12$	1.60 vs. 1.27 $p < .001$ NNT = 303
Major Bleeding %	3.57 vs. 3.32 $p = 0.31$	3.45 vs. 3.6 $p = 0.58$	3.09 vs. 2.13 $p < .001$
ICH %	0.30 vs. 0.74 $p < .001$	0.49 vs. 0.74 $p = 0.019$	0.24 vs. 0.47 $p < .001$
Conclusion vs. warfarin	Superior efficacy, similar bleeding, less ICH	Non-inferior on efficacy and safety measures	Superior efficacy, less major and ICH, lower mortality

Recomendaciones: Guías Dabigatran



Nueva Guías FA. ESC 2010

ESC GUIDELINES
Guidelines for the management of atrial fibrillation
 The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)
 Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)
 Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

- Se recomienda dabigatrán como alternativa a los AVK y se recomienda el uso de dabigatrán:
 - 110 mg en pacientes con riesgo hemorrágico alto y
 - 150 mg en pacientes con riesgo hemorrágico bajo

Circulation
 JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

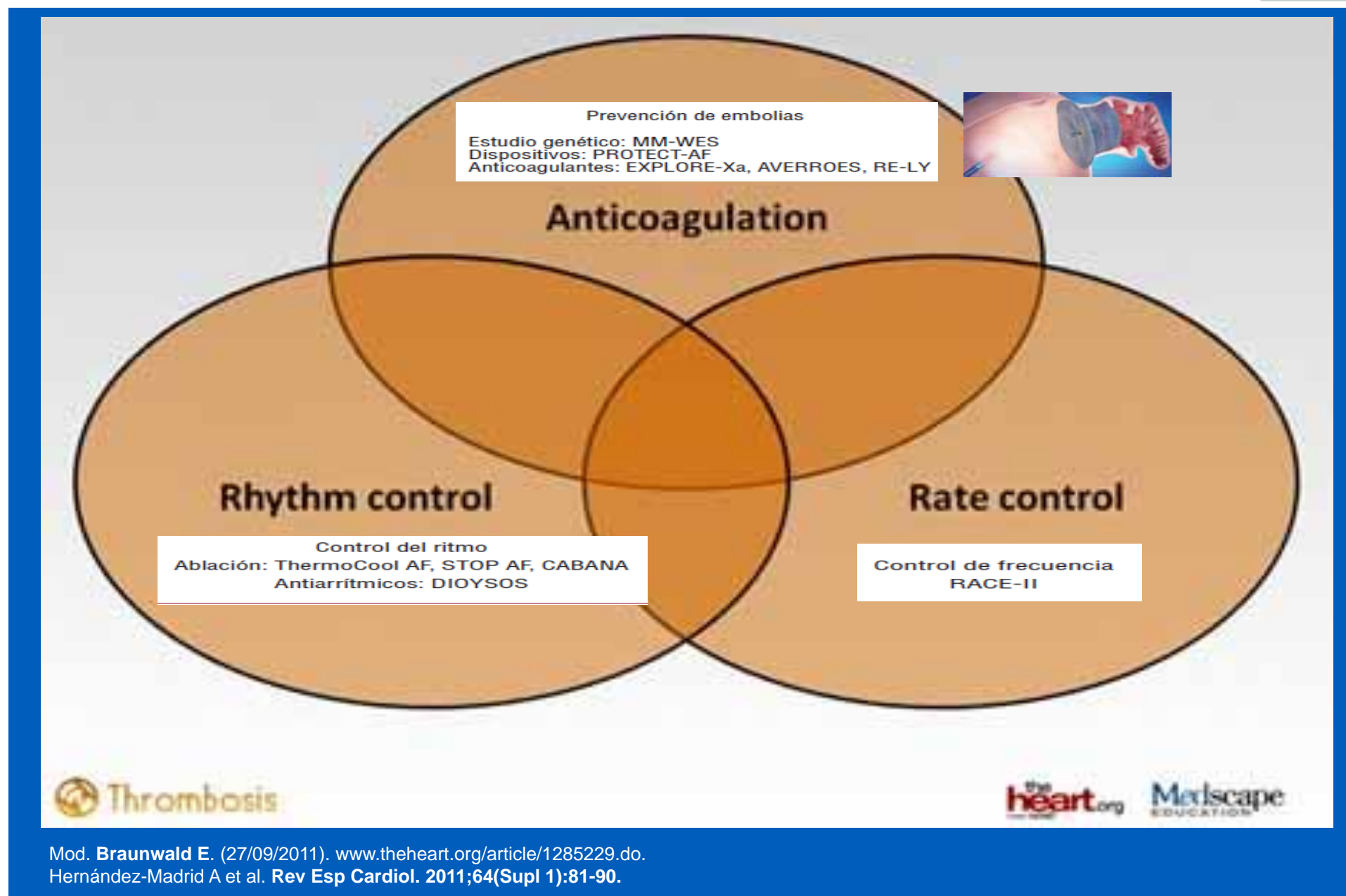
American Heart Association
 Learn and Live™

2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Table 2. Recommendation for Emerging Antithrombotic Agents

2011 Focused Update Recommendation	Comments
<p>Class I</p> <p>1. Dabigatran is useful as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with paroxysmal to permanent AF and risk factors for stroke or systemic embolization who do not have a prosthetic heart valve or hemodynamically significant valve disease, severe renal failure (creatinine clearance <15 mL/min), or advanced liver disease (impaired baseline clotting function).³ (Level of Evidence: B)</p>	<p>New recommendation</p>

Estrategias de manejo de la FA





Control de frecuencia vs. control de ritmo

- ❖ Factores: Tipo de FA, edad, comorbilidades, síntomas, preferencias
- ❖ Estudios AFFIRM, RACE: estrategias≈(en mortalidad pero mejor calidad de vida en RS)
- ❖ RACE II: No necesidad de control estricto de FC

Favorece control de frecuencia

- >65 años
- Contraindicación de antiarrítmicos
- Buena tolerancia (ausencia de IC...)
- No candidato a cardioversión

Favorece de control de ritmo

- Beneficio de f. auricular (MHO, DVI)
- No cardiopatía
- <65 años
- 1º episodio de FA
- Sintomático o mala tolerancia
- FA 2ª (hipertiroidismo, hiperdinamia...)

Tabla de Síntomas (European Heart Rhythm Association)



Clasificación de los síntomas relacionados con AF (puntuación EHRA)

Clasificación EHRA	Definición
EHRA I	"Sin Síntomas"
EHRA II	"Síntomas moderados": actividad diaria no afectada
EHRA III	"Síntomas graves": actividad diaria afectada
EHRA IV	"Síntomas invalidantes": imposibilidad de realizar actividad diaria normal



European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES



Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Pacientes diversos, objetivos diversos, tratamientos diversos



TAMARA de LEMPICKA (1898-1980)

79 años. Depresiones recurrentes.

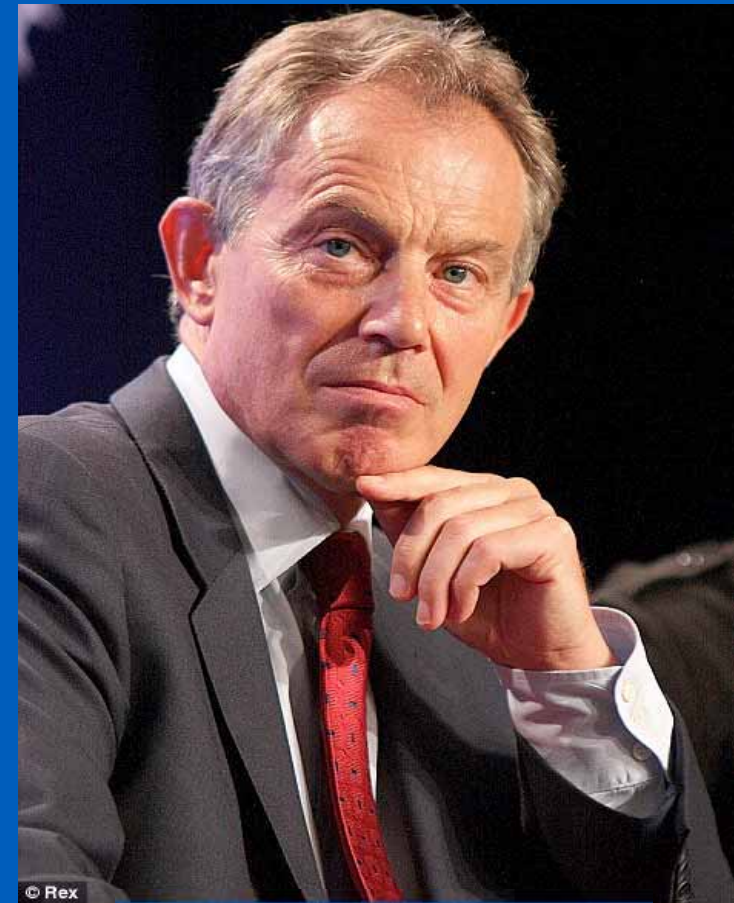
HTA. ≈60 cigarrillos /día. Irritabilidad.

NYYA III. Taquiarritmia.

Ins. Cardíaca. Enfisema. O₂ domiciliario



Claridge L. Tamara de Lempicka. Circe: Barcelona, 2000
Owen D. En el poder y en la enfermedad. Siruela: Madrid, 2010.



TONY BLAIR (n. 1953)

Primer ministro británico

Intenso estrés (Guerra de Irak)

Arritmia (A Bill Clinton: falta de sueño/cafeína)

¿Betabloqueantes?

19/10/2003: Cardioversión por Flutter o FA

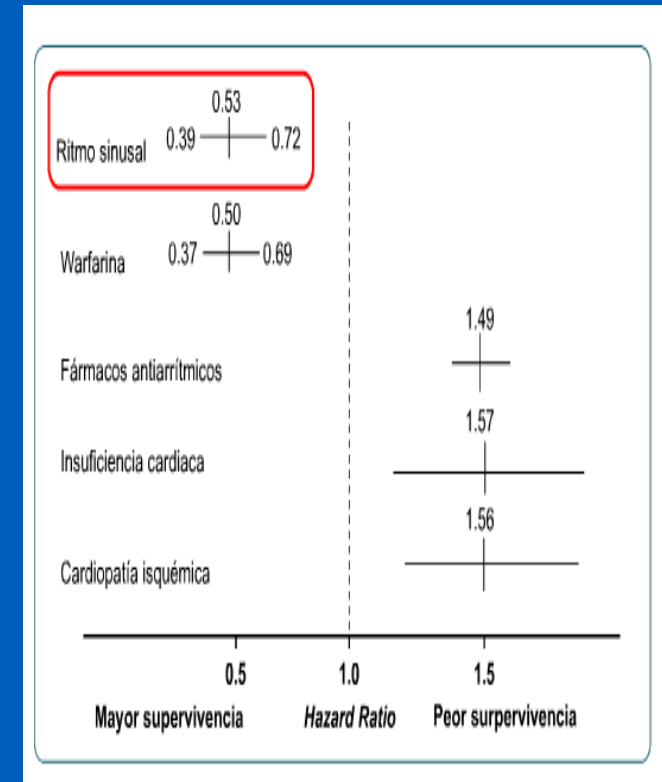
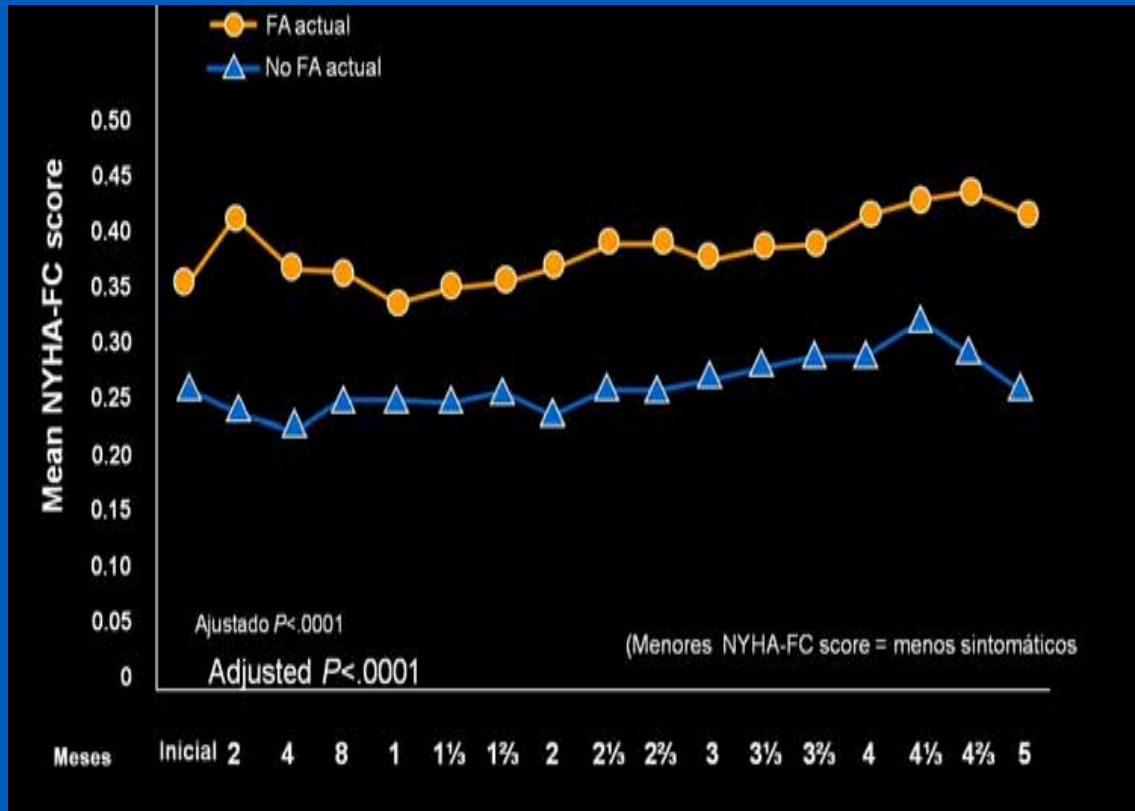
01/10/2004: Ablación por catéter

Mantenimiento de RS a largo plazo

Mejora capacidad funcional y supervivencia: estudio AFFIRM



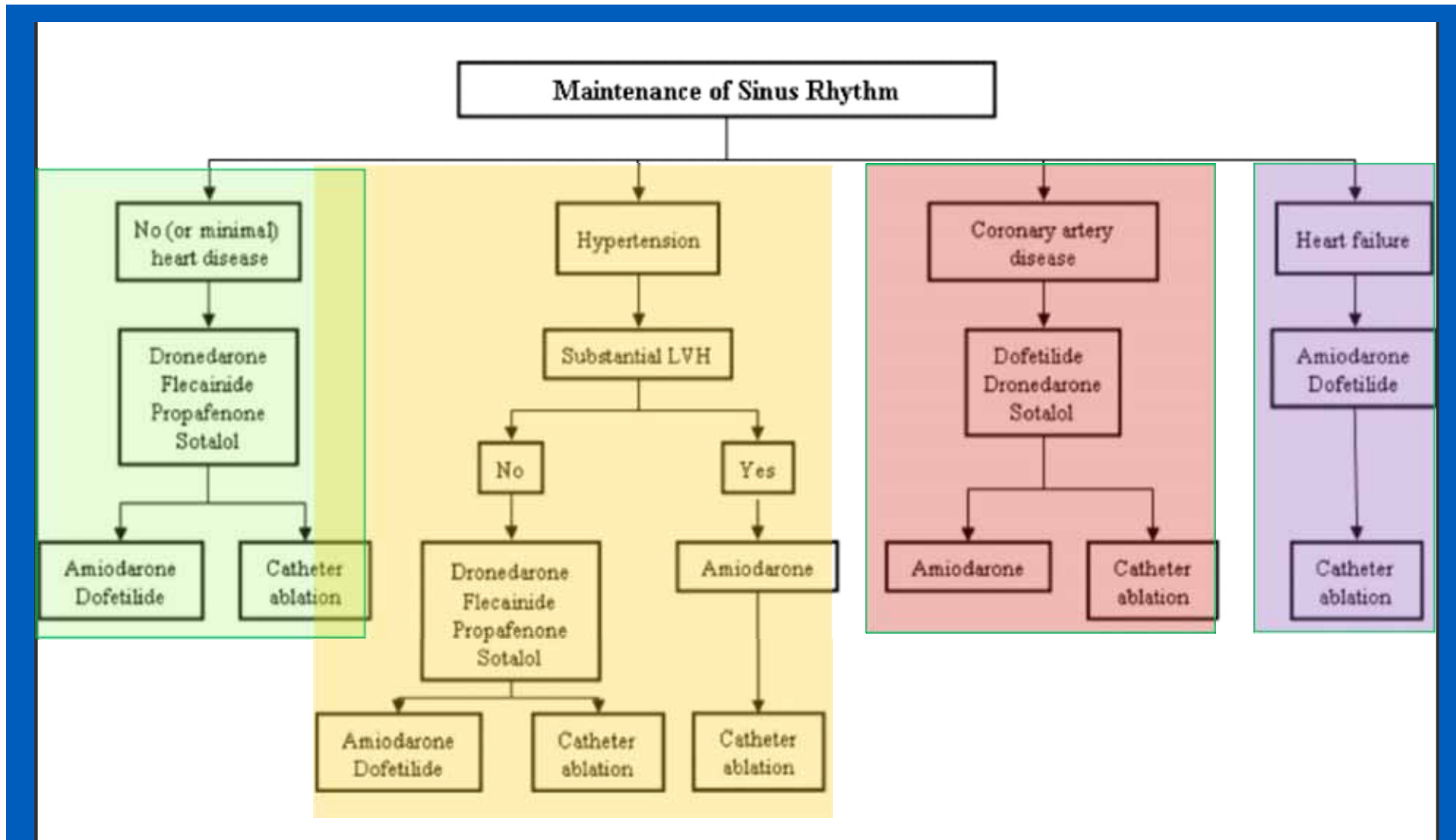
El índice medio NYHA-FC es mejor en cada visita en RS RR de variables en FA paroxística o persistente



Chung MK et al. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1891-1899.

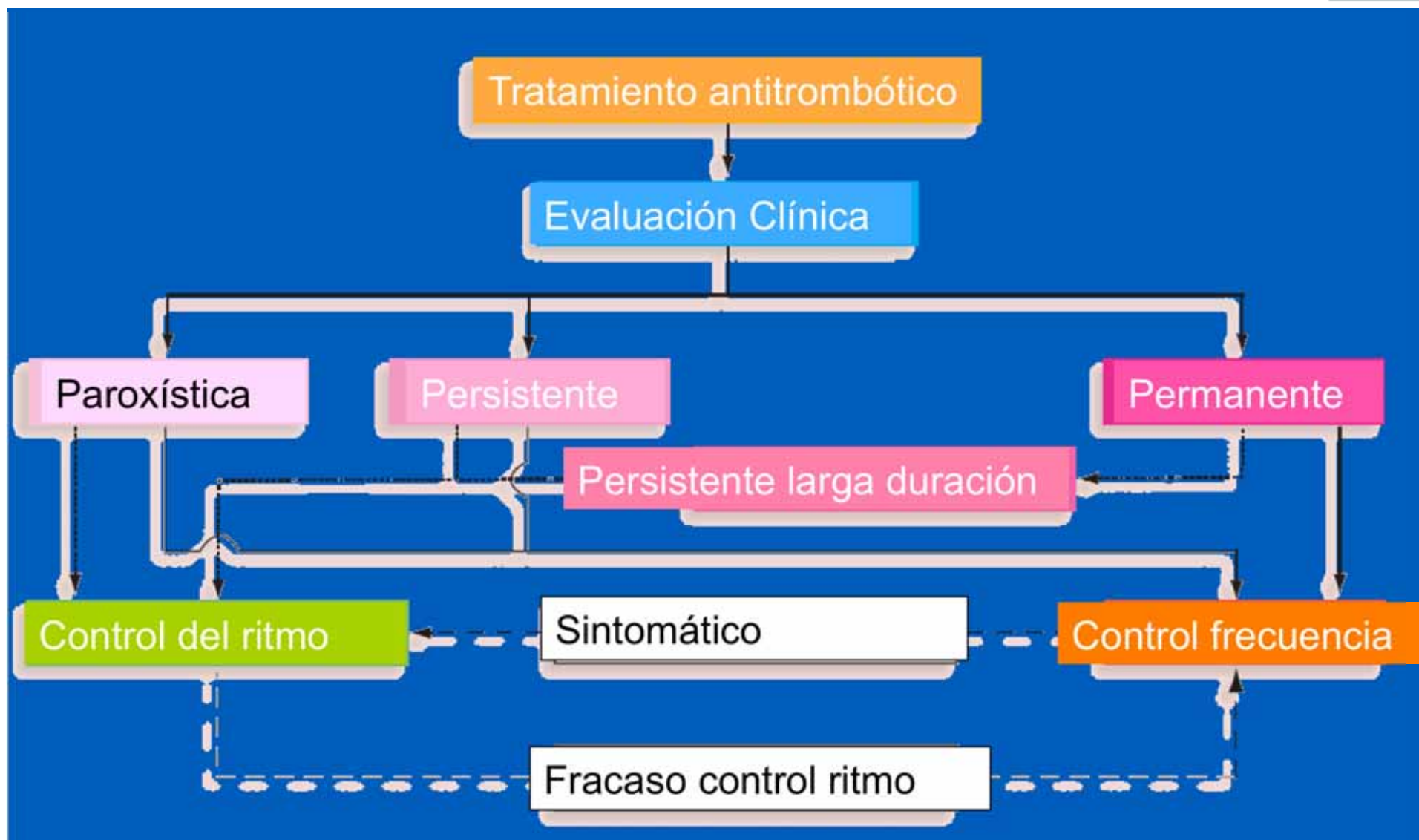
AFFIRM Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
Anter E et al. *Circulation* 2009 120: 1436-43.

Tratamiento para mantener ritmo FA paroxística recurrente o persistente

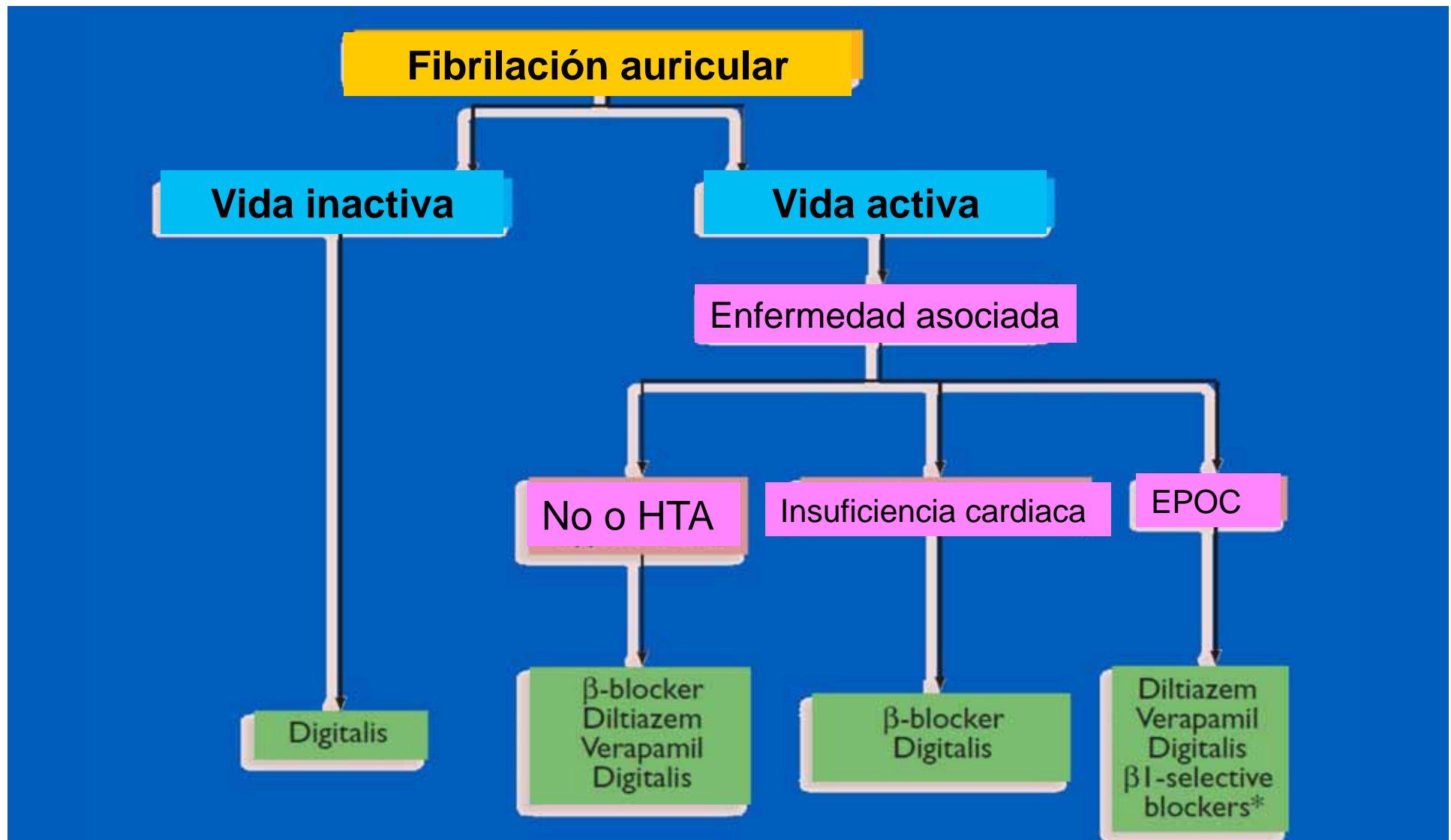


1. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC). Eur Heart J. 2010; 31: 2369-423.
2. Wann LS et al. JACC 2011; 57: 223-43.

Control del ritmo y la frecuencia



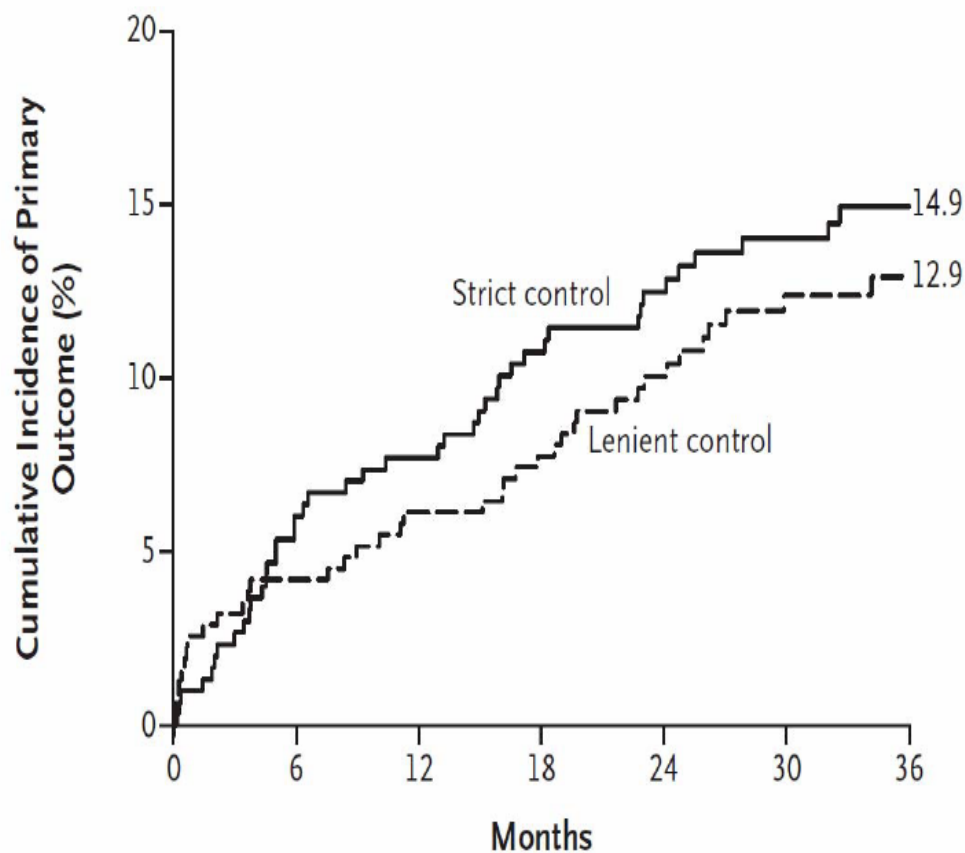
Elección de medicación para control de frecuencia



Control de frecuencia: estricto vs. laxo



RACE II



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Strict control	303	282	273	262	246	212	131
Lenient control	311	298	290	285	255	218	138

614 p. FA permanente

Control estricto: FC basal < 80

Postejercicio < 110

Control laxo:

FC < 110

Obj. 1º: Muerte CV

Hospitalización por IC

ictus, embolismo sistémico

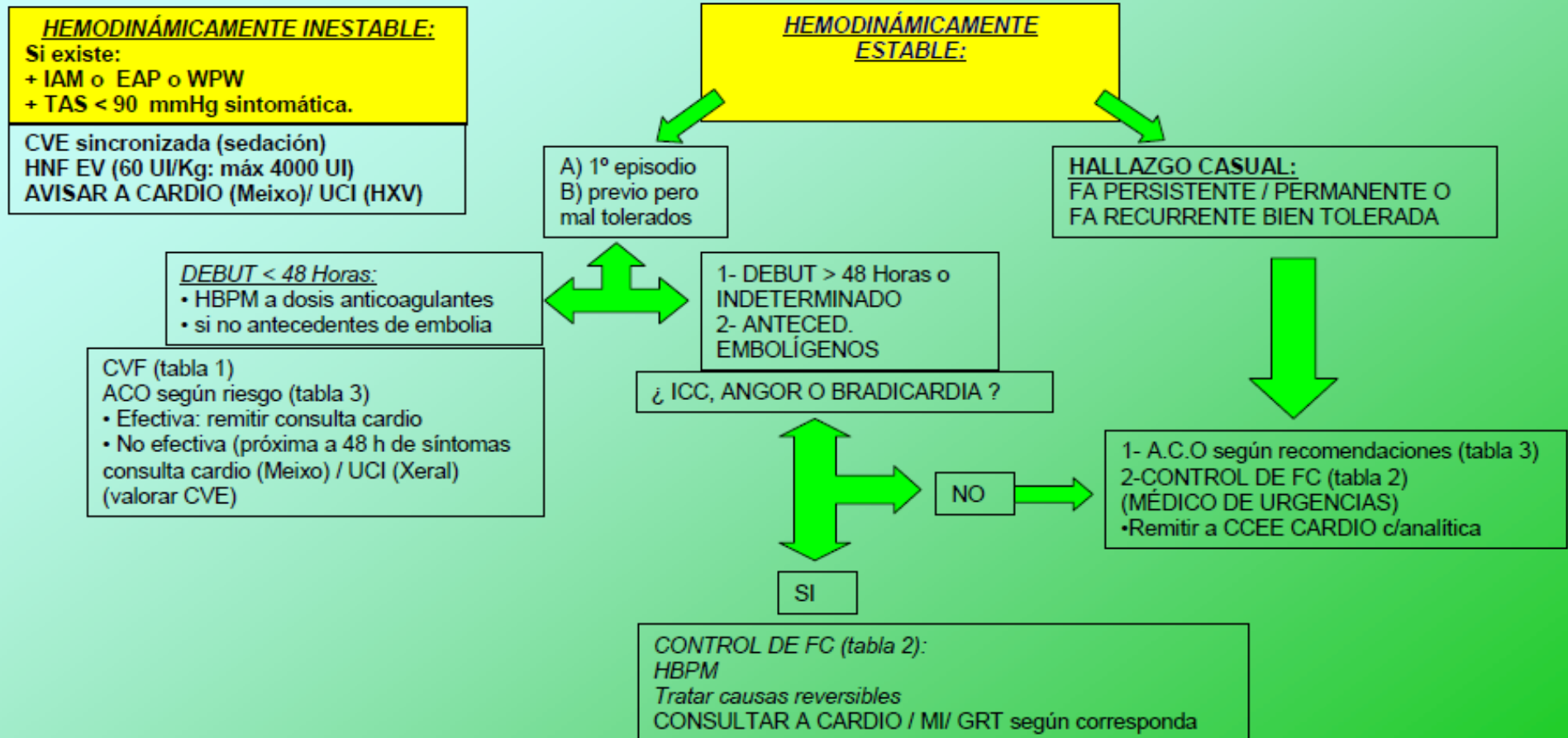
hemorragia, aritm.amenaz.

Seguimiento: 3 años.

Protocolo de FA (CHUVI 2011, Vigo)



PROTOCOLO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN URGENCIAS Documento de consenso CHUVI: Sº Cardiología- Urgencias- Medicina Interna (C)-UCI Xeral



Conclusiones



- Nuevas escalas de riesgo trombótico y hemorrágico
- Disponibilidad de nuevos ACO eficaces y seguros (DBG, RVX)
- No diferencias entre estrategia de control de ritmo o frecuencia
- No necesidad de control estricto de frecuencia (<80)
- Nuevos antiarrítmicos (dronedarona, vernakalant) ► seguimiento

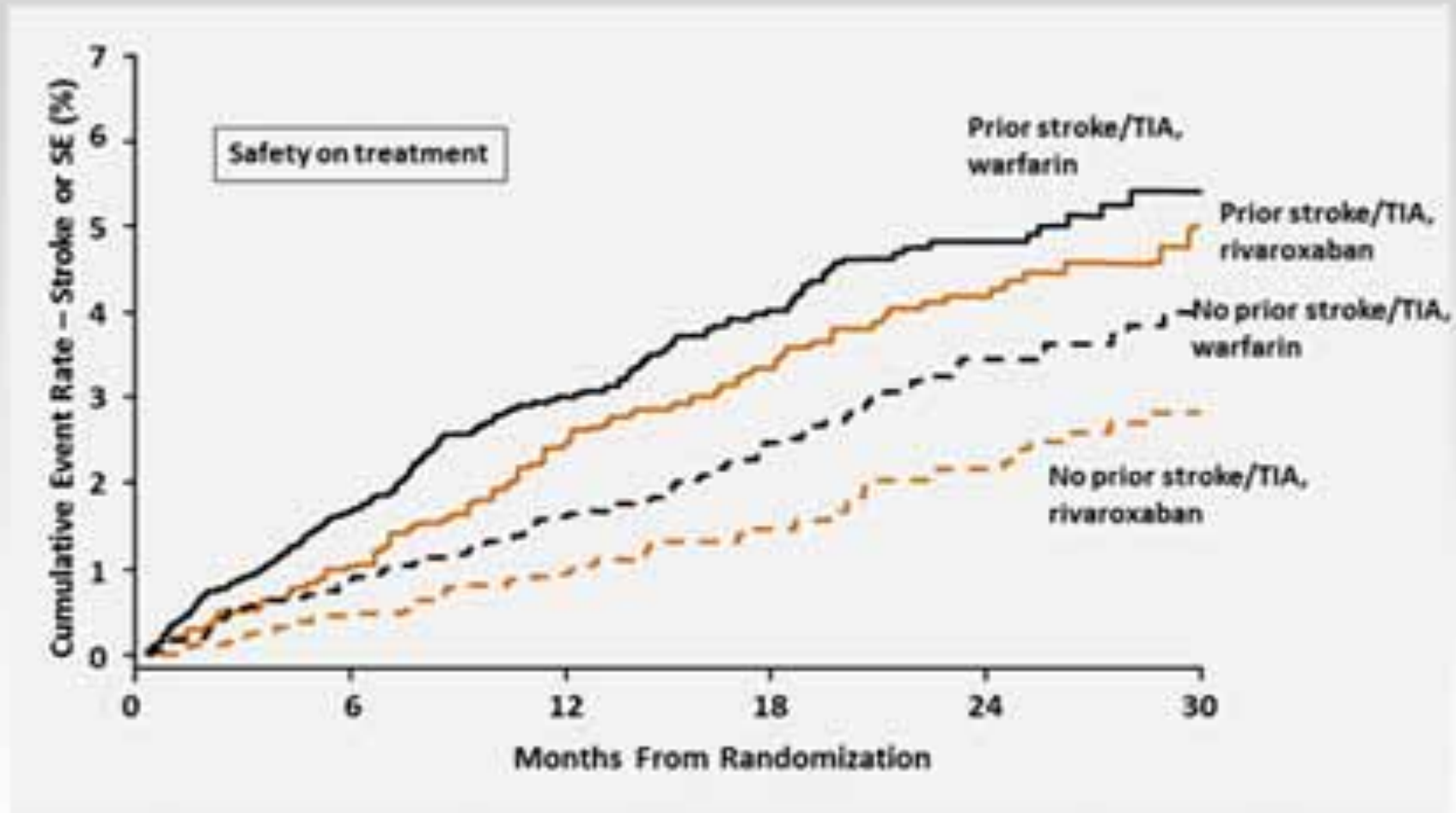


Subgrupo RELY(dabigatran): Ictus/AIT previos

	Dabigatran 110 mg			Dabigatran 150 mg			Warfarin	
	Previous Stroke or TIA n = 1195	No Previous Stroke or TIA n = 4819	P Value	Previous Stroke or TIA n = 1233	No Previous Stroke or TIA n = 4843	P Value	Previous Stroke or TIA n = 1195	No Previous Stroke or TIA n = 4827
Stroke or systemic embolism (SE) (%)	2.32	1.34	.62	2.07	0.87	.34	2.78	1.45
Death from any cause (%)	3.24	3.87	.062	4.39	3.45	.49	4.58	4.02
Major bleeding (%)	2.74	2.91	.85	4.15	3.10	.51	4.15	3.43
Intracranial bleeding (%)	0.25	0.22	.26	0.53	0.27	.91	1.28	0.63

ROCKET AF (rivaroxaban). Subgrupos

Kaplan-Meier: Time to the Primary Endpoint -- Stroke or SE



Data presented by Hacke W. European Stroke Conference;
May 2011; Hamburg, Germany.