

# Nuevos objetivos terapéuticos en el manejo farmacológico de la FA

**Julio Montes Santiago**  
Complejo Hospitalario  
Universitario Vigo

**Arritmia**

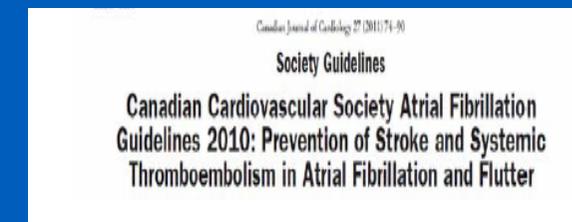
Gervasio Pérez, Darmstadt, 2011



# Novedades último año

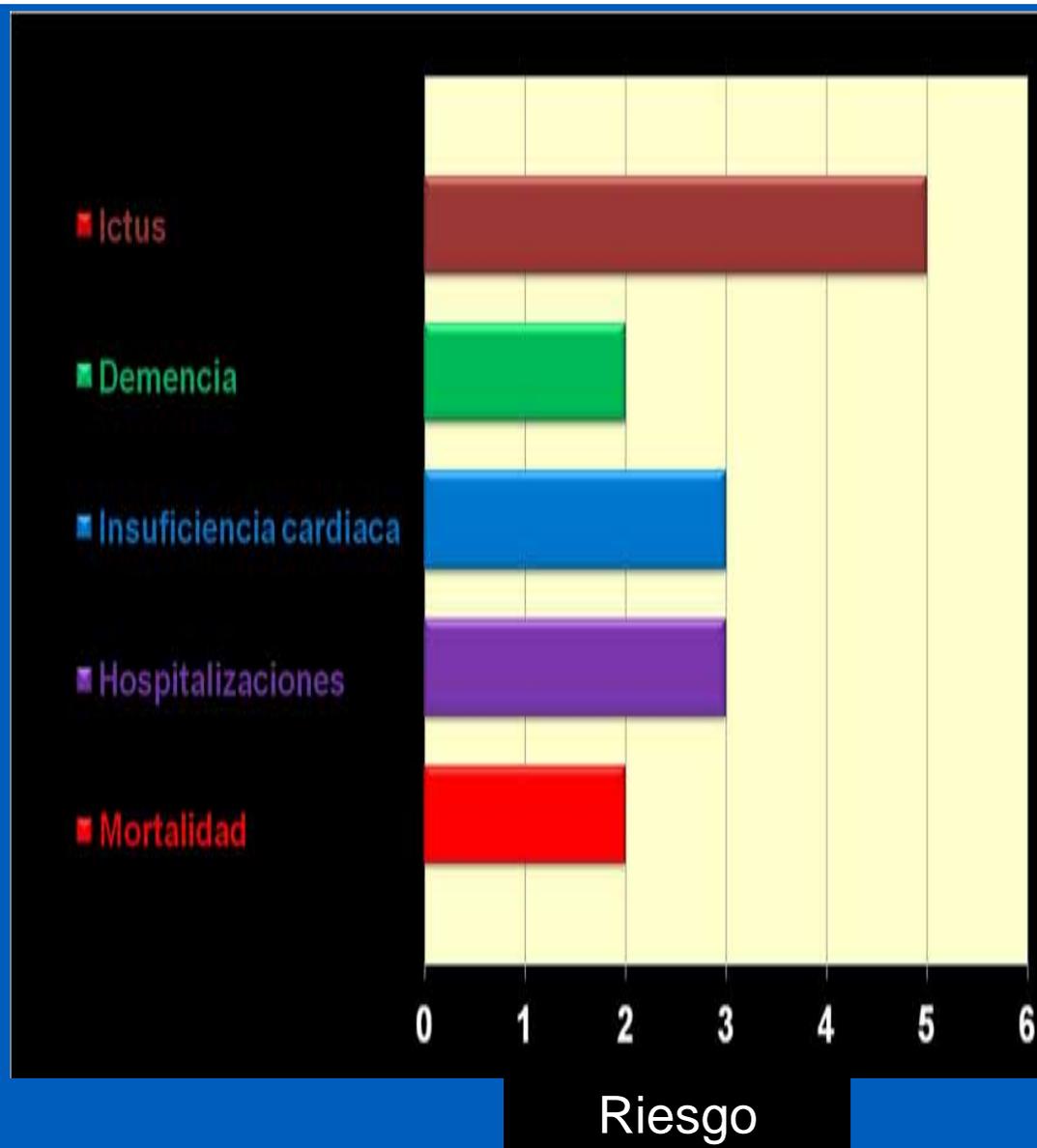


- Magnitud y consecuencias de la epidemia de FA
- La FA en España/importancia para el internista
- Aparición de nuevas Guías
  - Europea, Canadiense, Update americano dabigatran
  - Valoración riesgo hemorrágico Europea (2011)
- Nueva clasificación FA y aspectos clínicos
- Trombopprofilaxis
  - Escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc
  - 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)<sup>2,3</sup>

## Mortalidad Ictus cardioembólico

1 mes: 25%<sup>4</sup>

12 mes: 50%<sup>5</sup>

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

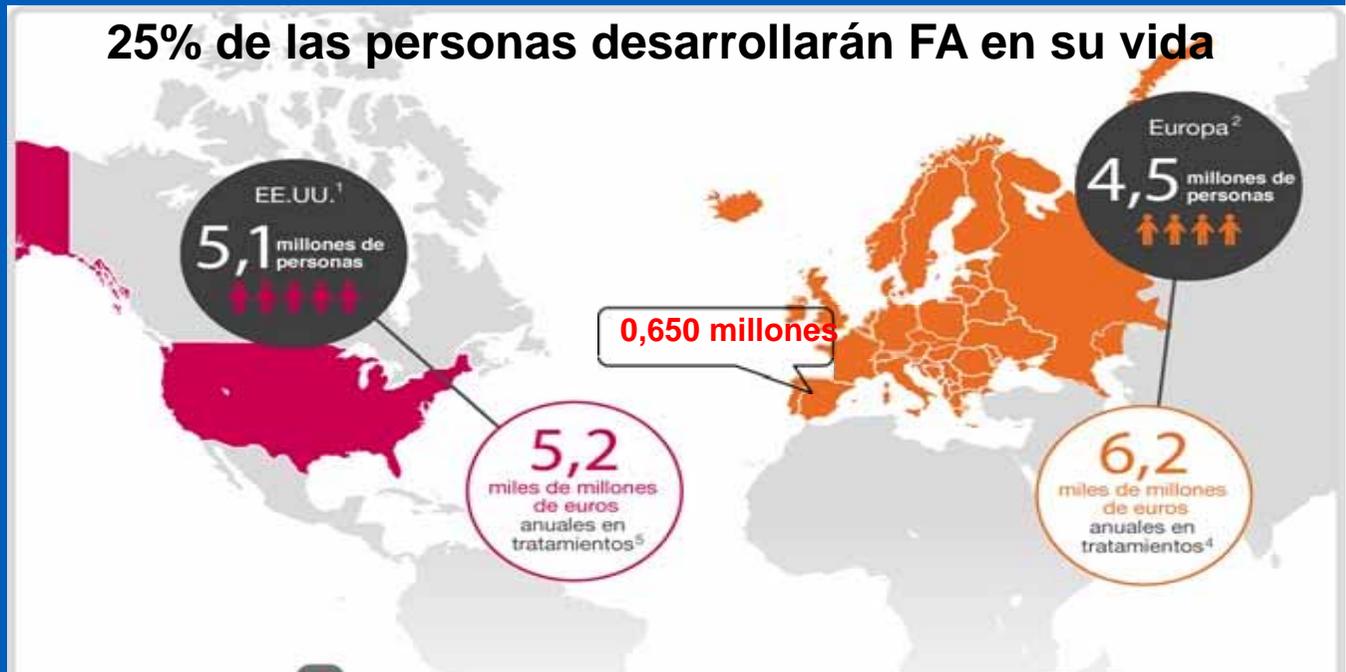


Jane Seymour, 2010



James Woods, 2003

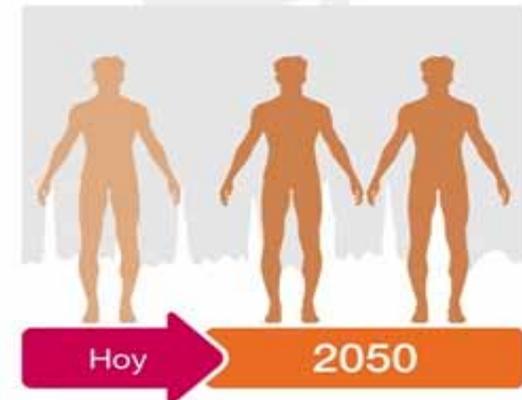
25% de las personas desarrollarán FA en su vida



INGRESOS HOSPITALARIOS  
causados por  
fibrilación auricular

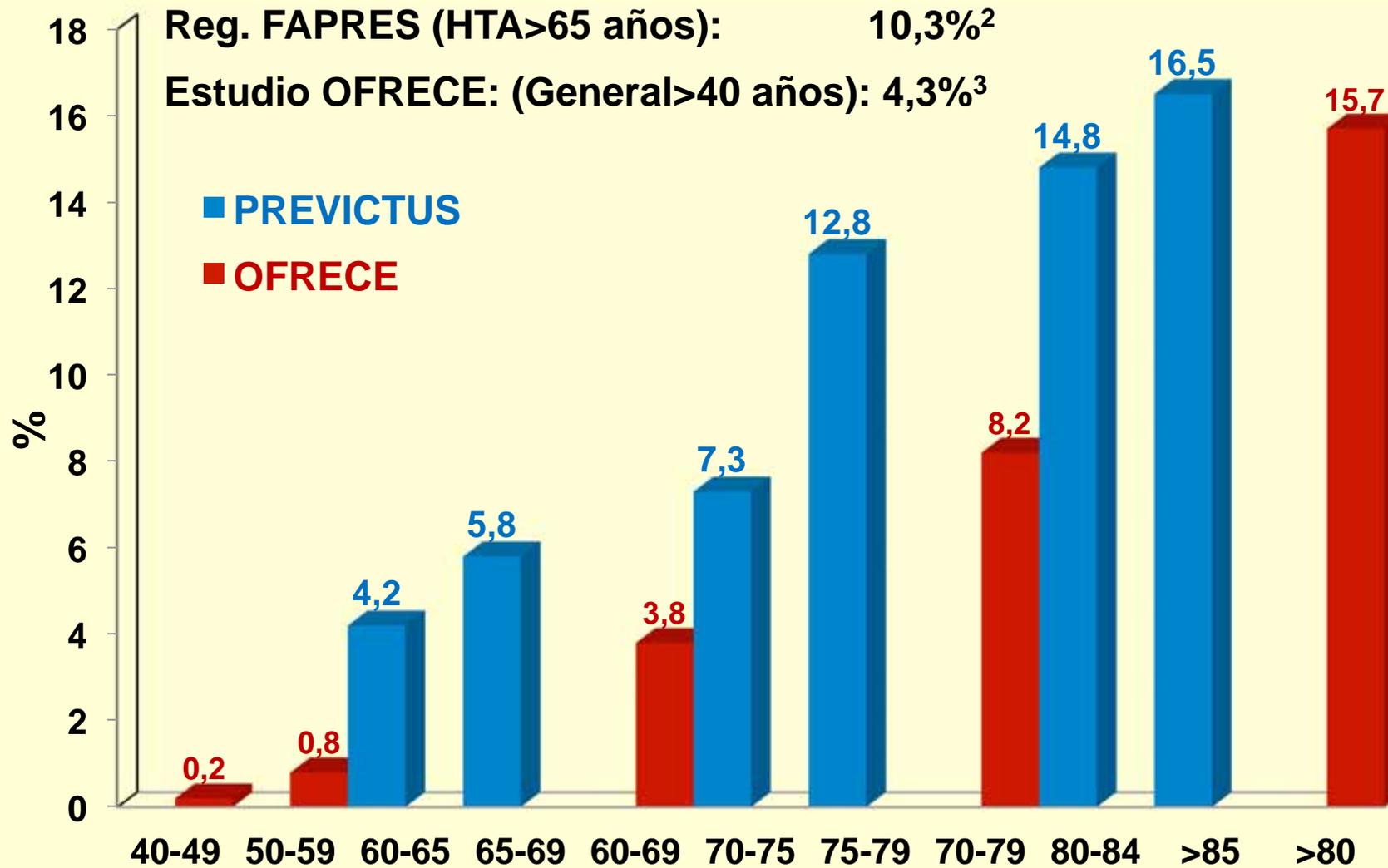
↑ 60%

en los últimos 20 años<sup>3</sup>



se prevé que el número de personas con fibrilación auricular se duplique<sup>1</sup>

# España: prevalencia de FA en población general

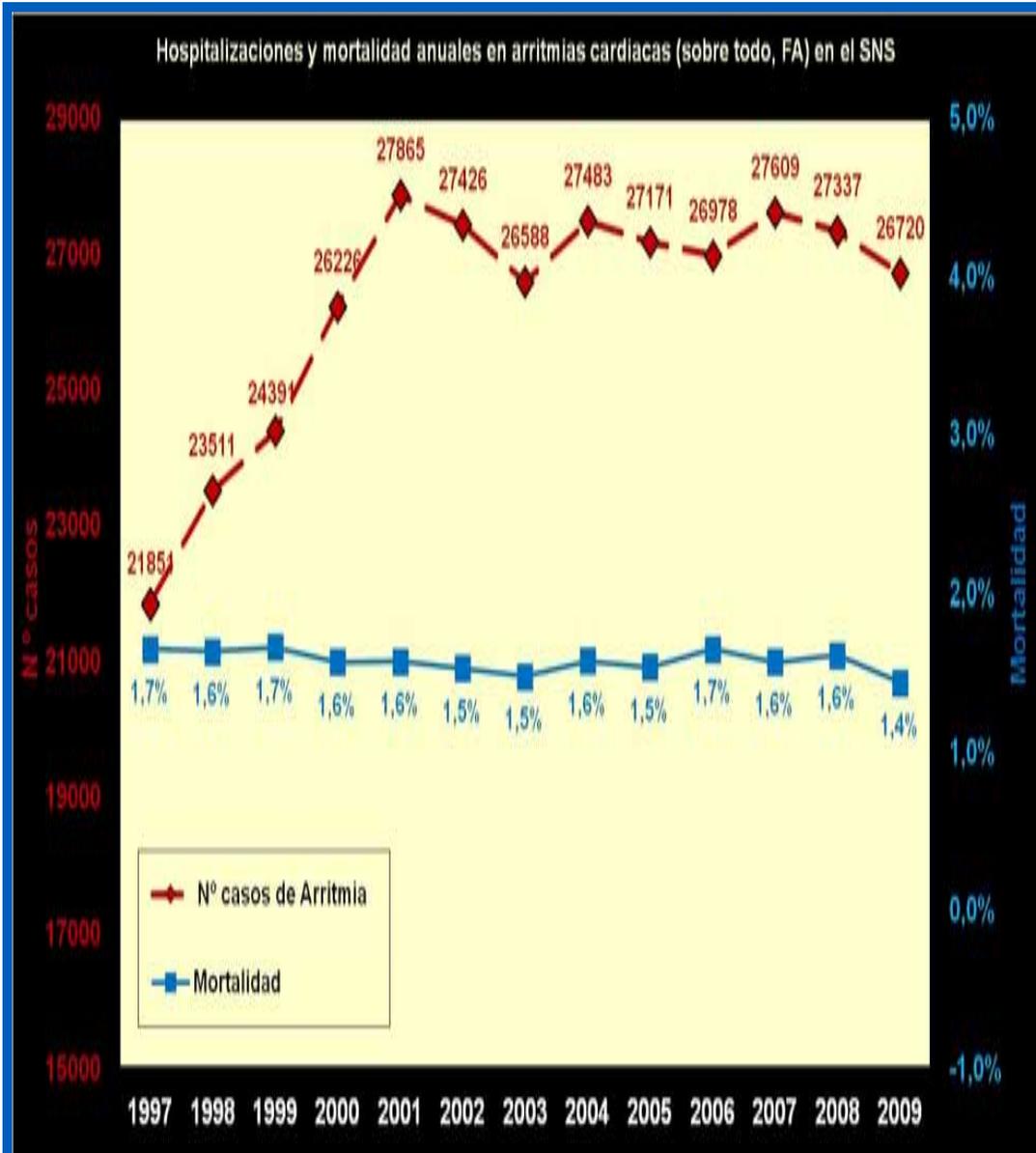


Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 616-24.

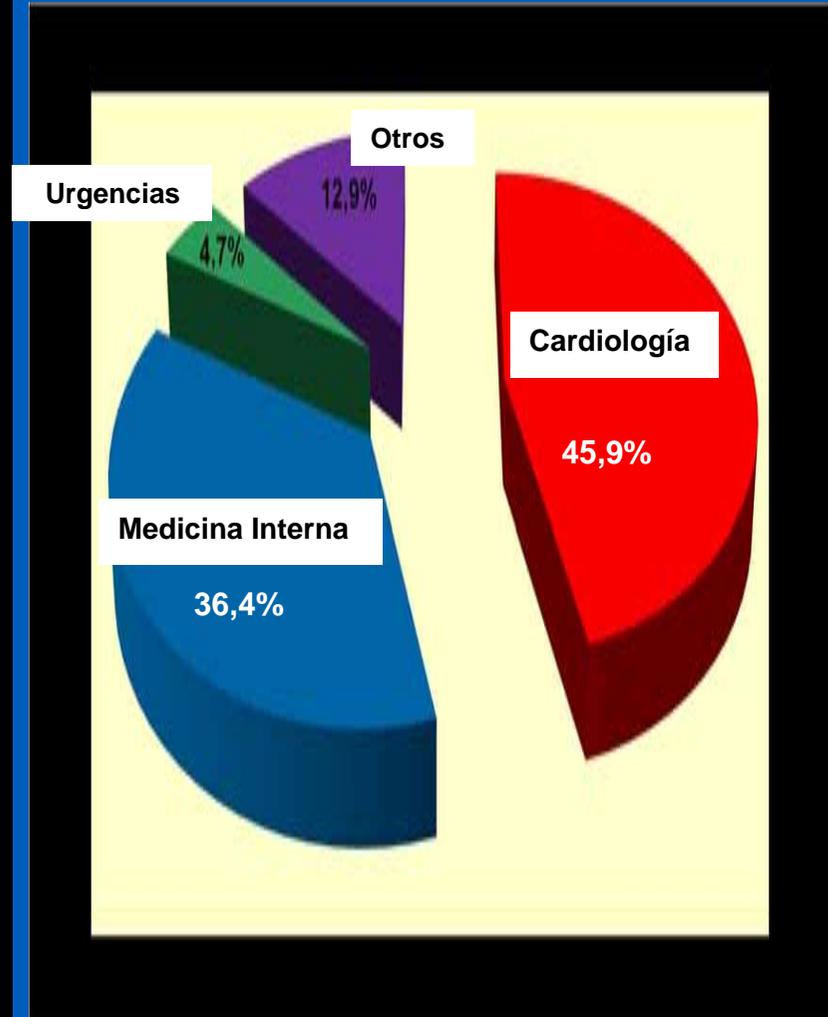
Registro FAPRES. Rev Esp Cardiol. 2010;63(8):943-50

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

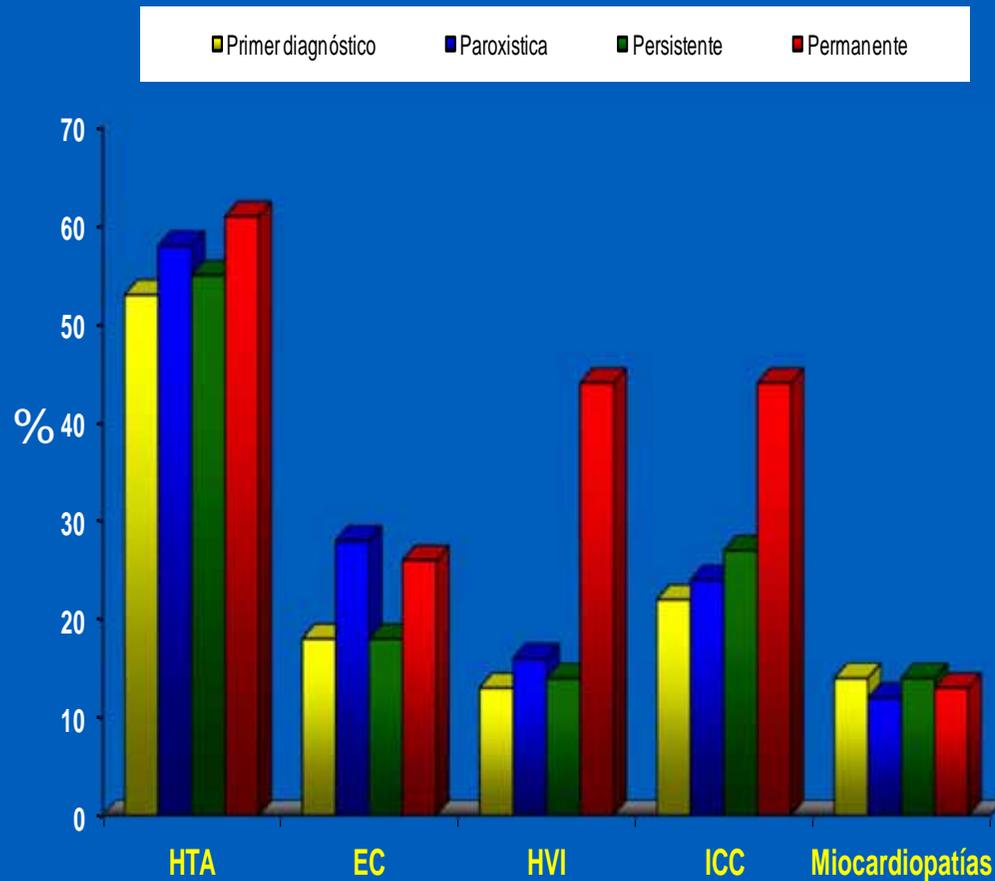
# España: FA hospitalizada



## Servicios de ingreso



# Comorbilidades de la FA



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

**Heart failure**

**Age**

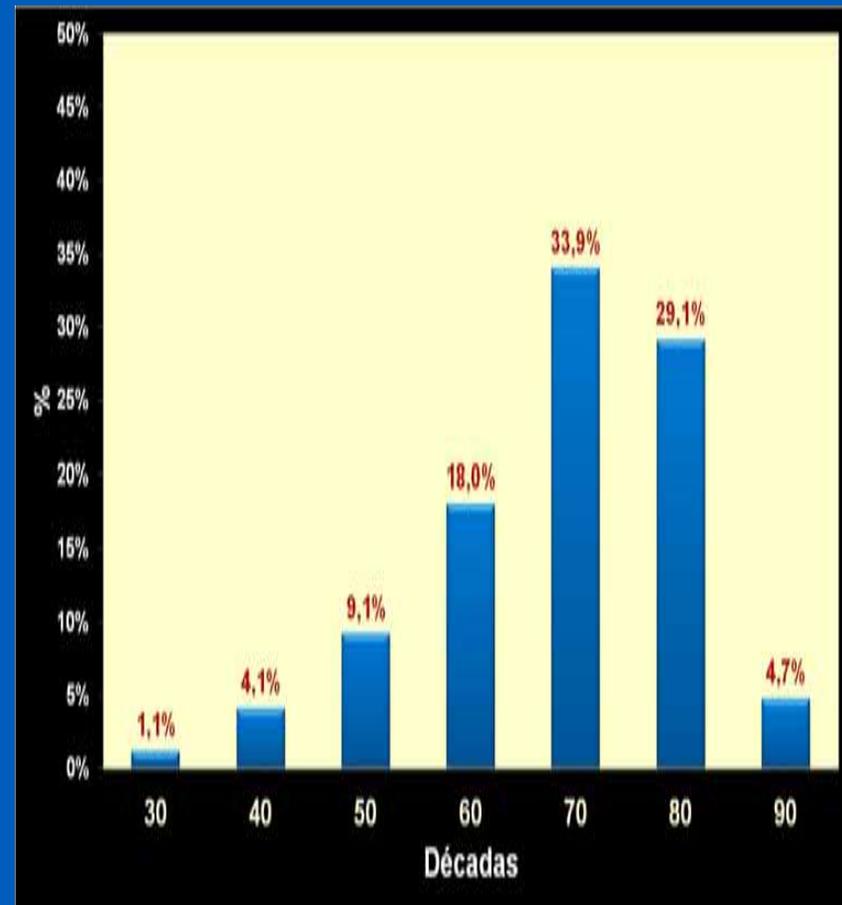
**TIA/Stroke**

**COPD**

**Hypertension**

**HATCH**  $\geq 5$ : 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

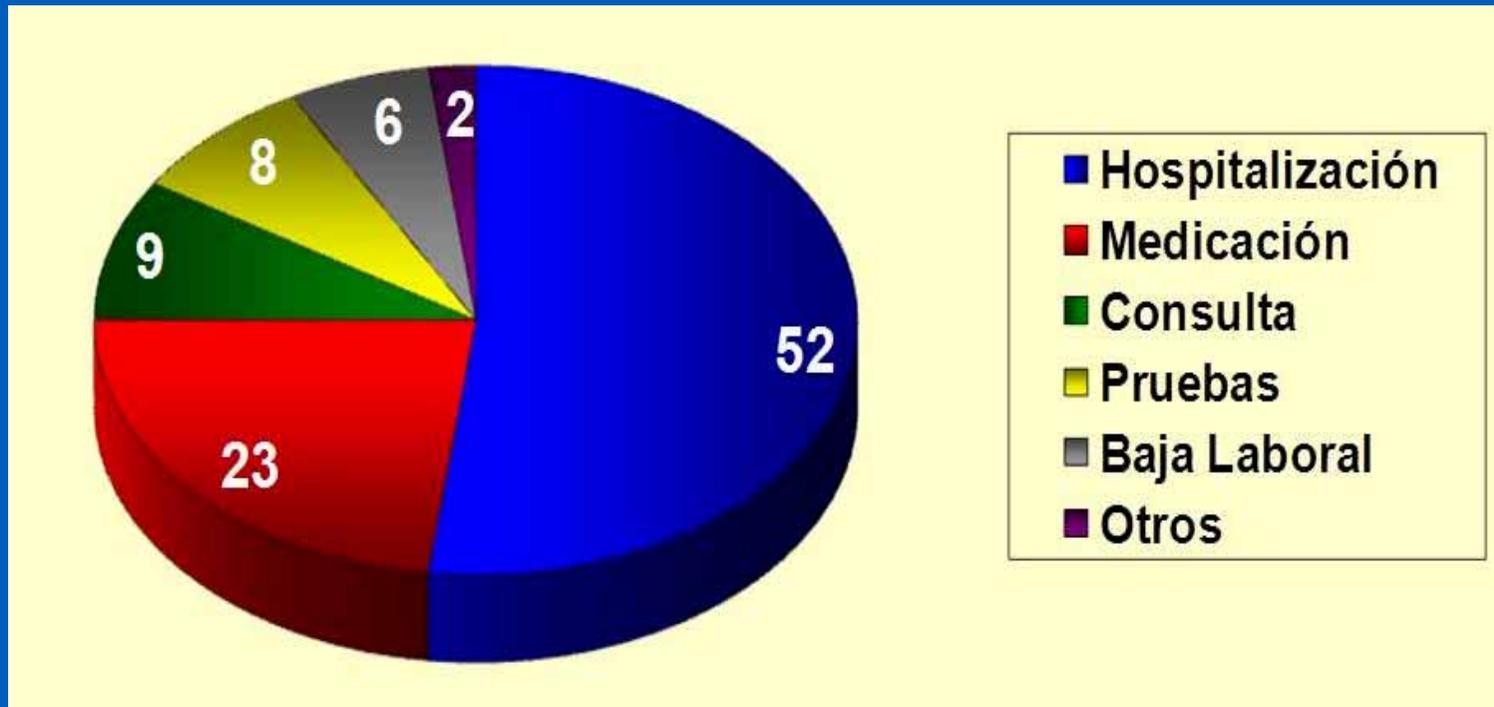


Coste medio anual por paciente :

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

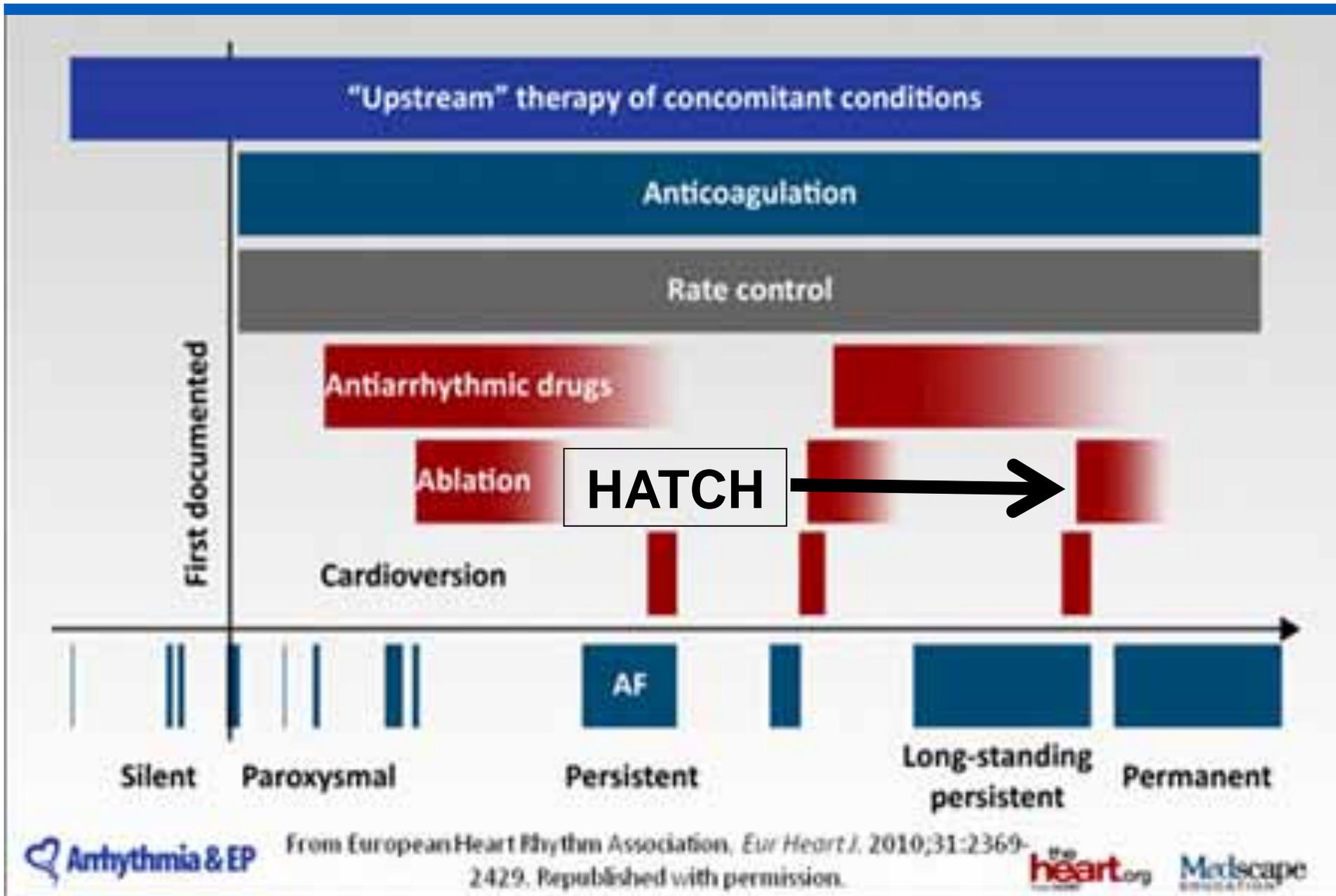
Paroxística  
(habitualmente < 48 h)

Persistente  
(> 7 días o requiere CV)

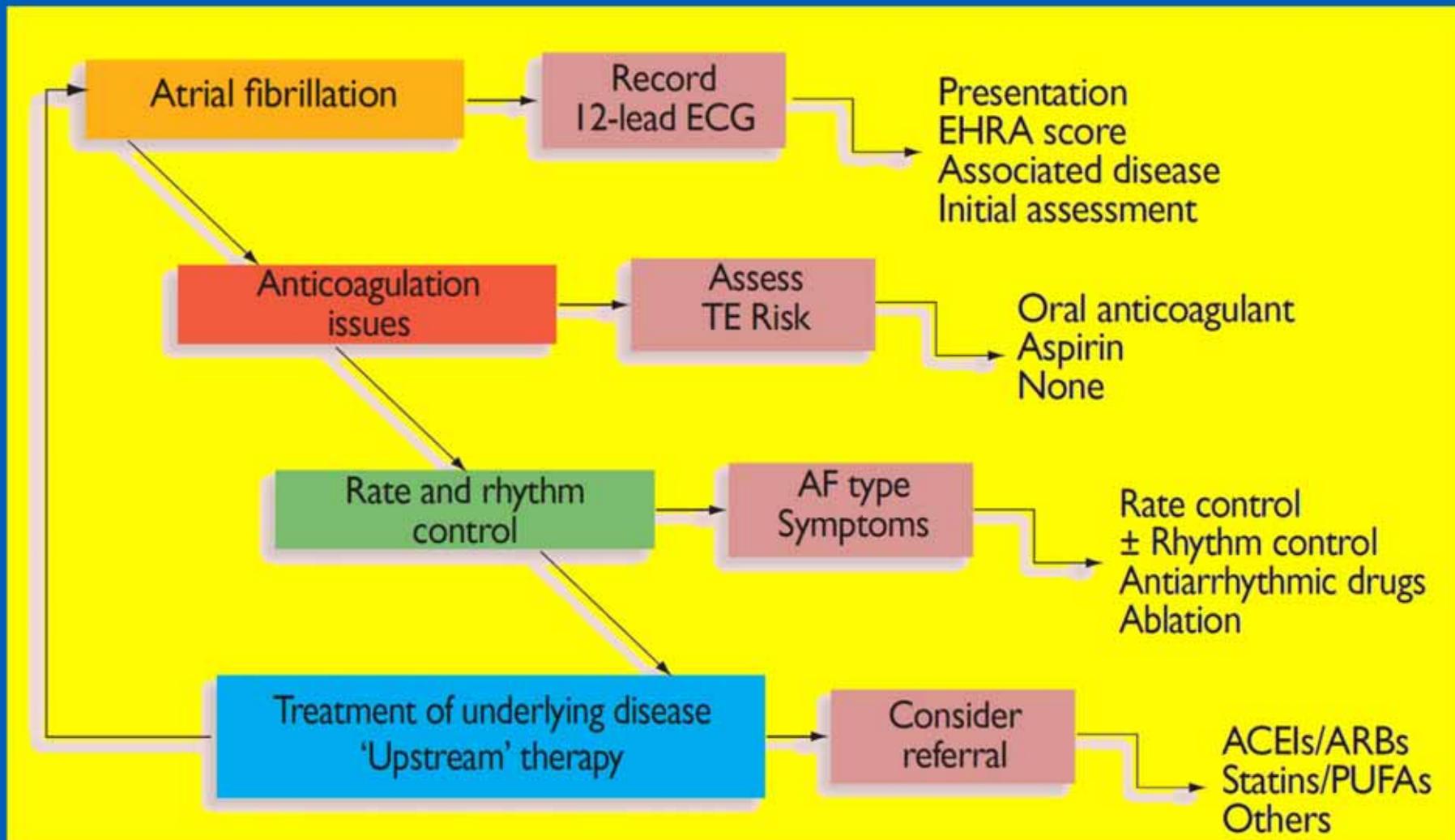
Persistente de  
larga duración (> 1  
año)

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)

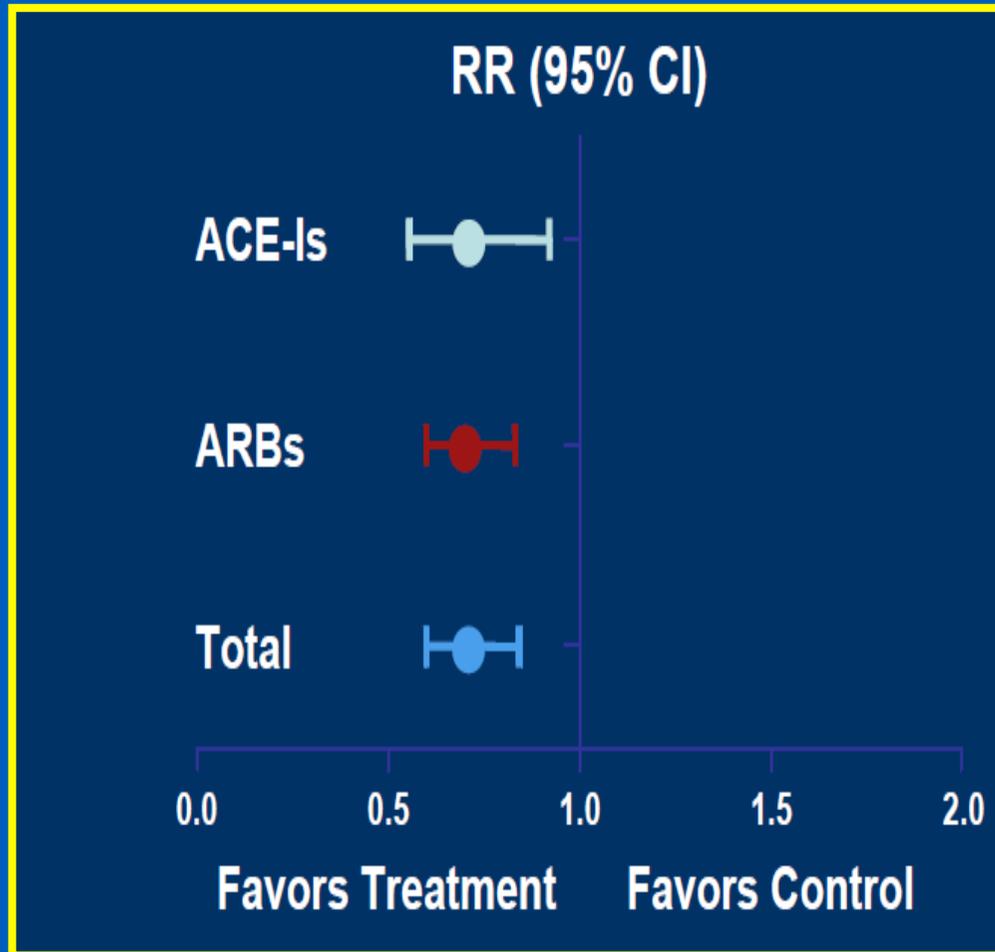
Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)<sup>†</sup>

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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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	
<b>&gt;3 riesgo</b>	

# Anticoagulación y hemorragia: la doble faz



*Mr. Hyde*

**Dr. Jekyll**

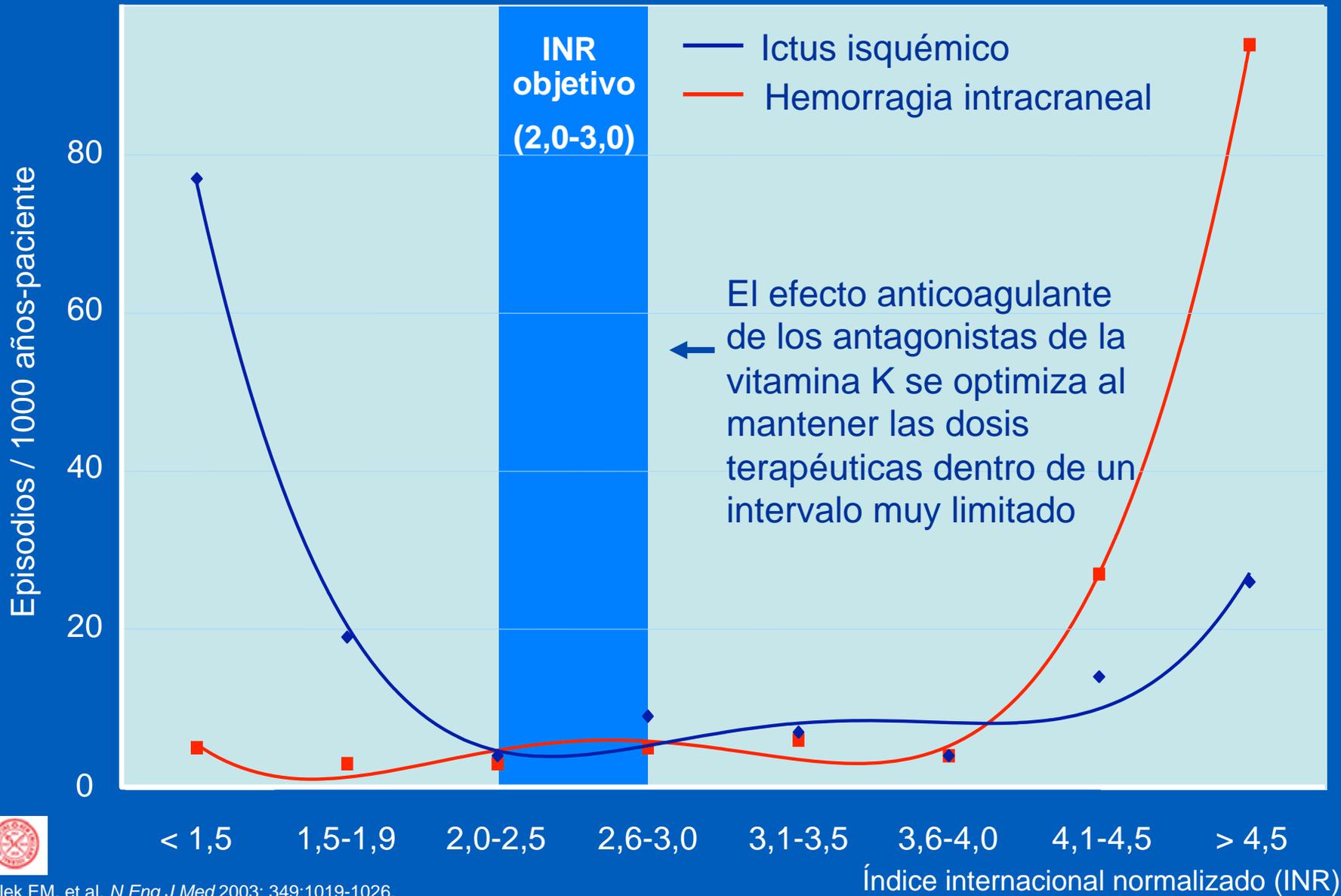


**Robert L. Stevenson**  
Hemorragia al escribirlo  
†ictus

Summary	Points to Consider	
<p>Choices to Prevent Stroke</p> <p><b>Stroke Risk</b></p> <p><b>Severe Bleeding Risk</b></p>		
<p><b>AAS</b></p> <p>Coated Aspirin</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chance of stroke is 8 out of 100</li> <li>• Chance of severe bleeding is 1 out of 100</li> <li>• Could experience stomach pain or heartburn</li> <li>• Need to take medication daily</li> <li>• Small cost</li> </ul>
<p><b>Warfarina</b></p> <p>Warfarin</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduces chance of stroke to 4 out of 100</li> <li>• Chance of severe bleeding is 3 out of 100</li> <li>• Easy bruising</li> <li>• Need to have regular blood testing</li> <li>• Should restrict alcohol intake</li> <li>• Avoid activities that increase the chance of head injury</li> <li>• Need to take medication daily</li> <li>• Cost</li> </ul>

Light blue indicates minor stroke; dark blue, major stroke. Smiling faces indicate no stroke or major bleeding.

# Intervalo terapéutico limitado con AVK



# Nuevos anticoagulantes



## Rivaroxaban



## Dabigatran



# Publicaciones: comparación con warfarina en FA

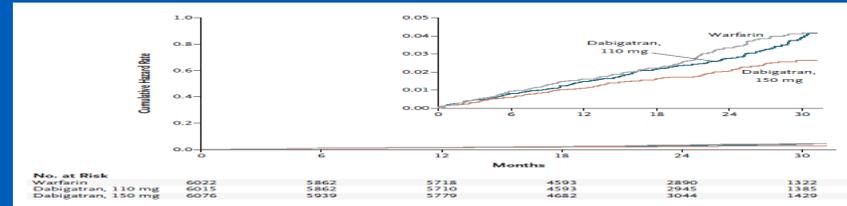


## RELY, dabigatran

### 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., Elisaveta Thrombolis, B.A., Joanna Vittinghoff, 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 Investigators<sup>1</sup>

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

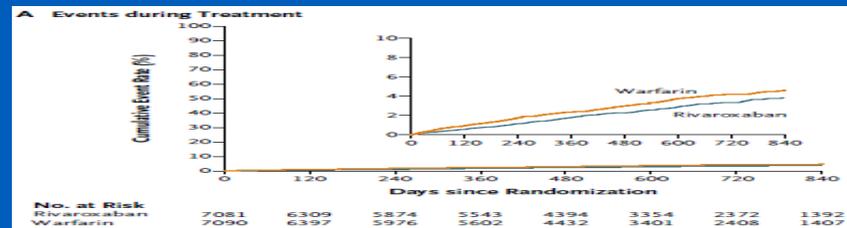


## ROCKET AF, rivaroxaban

### 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 Investigators<sup>1</sup>

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



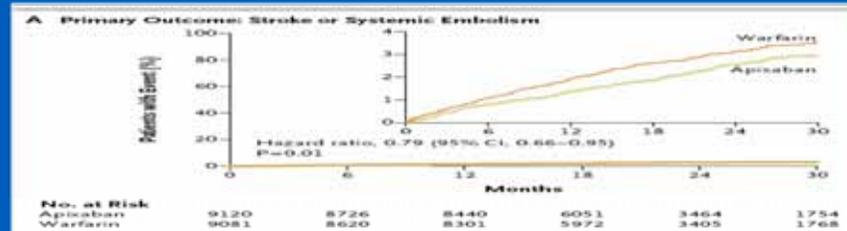
## ARISTOTLE, apixaban

### Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., MPH, 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 Investigators<sup>1</sup>

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

ABSTRACT

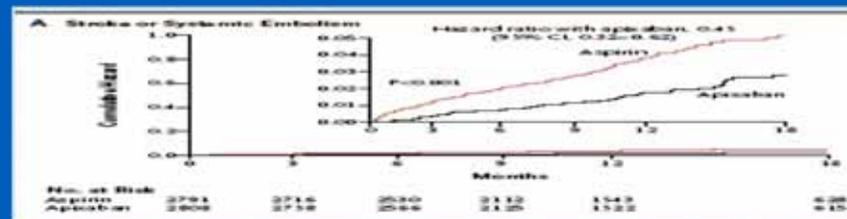


## AVERROES, apixaban vs. AAS

### Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, 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., Elisaveta Thrombolis, B.A., Joanna Vittinghoff, 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 Investigators<sup>1</sup>

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



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## ENGAGE AF, Edoxaban

# Estudios: Comparación con warfarina en FA

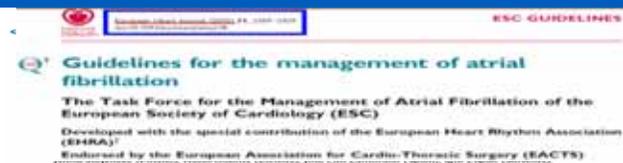


Trial	<b>RE-LY</b>	<b>ROCKET-AF</b>	<b>ARISTOTLE</b>
N	18,113 (3 arms)	14,264	18,201
Drug (Brand name)	<b>Dabigatran</b> (Pradaxa) 150 mg bid	<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto) 20 mg qd	<b>Apixaban</b> (Eliquis) 5 mg bid
Trial design, randomized	Open label	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy
Mean Age (yrs)	<b>71.5</b>	<b>73</b>	<b>70</b>
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%
<b>Efficacy % vs warfarin (CVA or SE)</b>	<b>1.71 vs. 1.11</b> <small>p&lt;.001</small> <b>NNT = 167</b>	<b>2.42 vs. 2.12</b> <small>p=.12</small>	<b>1.60 vs. 1.27</b> <small>p &lt; .001</small> <b>NNT = 303</b>
<b>Major Bleeding %</b>	<b>3.57 vs. 3.32</b> <small>p=0.31</small>	<b>3.45 vs. 3.6</b> <small>p=0.58</small>	<b>3.09 vs. 2.13</b> <small>p&lt;.001</small>
<b>ICH %</b>	<b>0.30 vs. 0.74</b> <small>p&lt;.001</small>	<b>0.49 vs. 0.74</b> <small>p=.019</small>	<b>0.24 vs. 0.47</b> <small>p&lt;.001</small>
<b>Conclusion vs. warfarin</b>	Superior efficacy, similar bleeding, less ICH	Non-inferior on efficacy and safety measures	Superior efficacy, less major and ICH, lower mortality

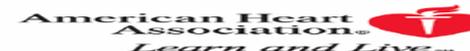
# Recomendaciones: Guías Dabigatran



## Nueva Guías FA. ESC 2010



- 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

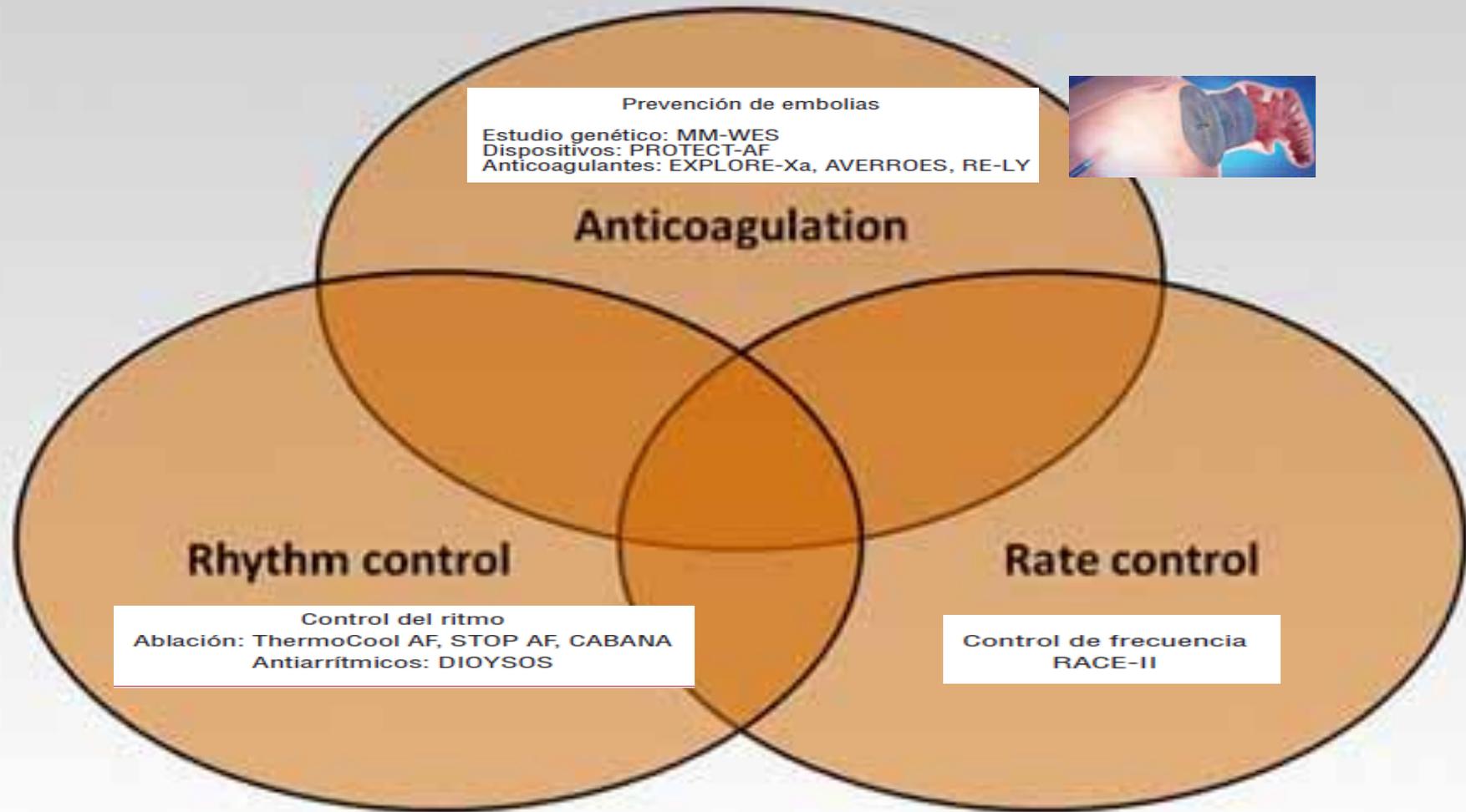


2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

**Table 2. Recommendation for Emerging Antithrombotic Agents**

2011 Focused Update Recommendation	Comments
<p><b>Class I</b></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 &lt;15 mL/min), or advanced liver disease (impaired baseline clotting function).<sup>3</sup> (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)<sup>†</sup>

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.

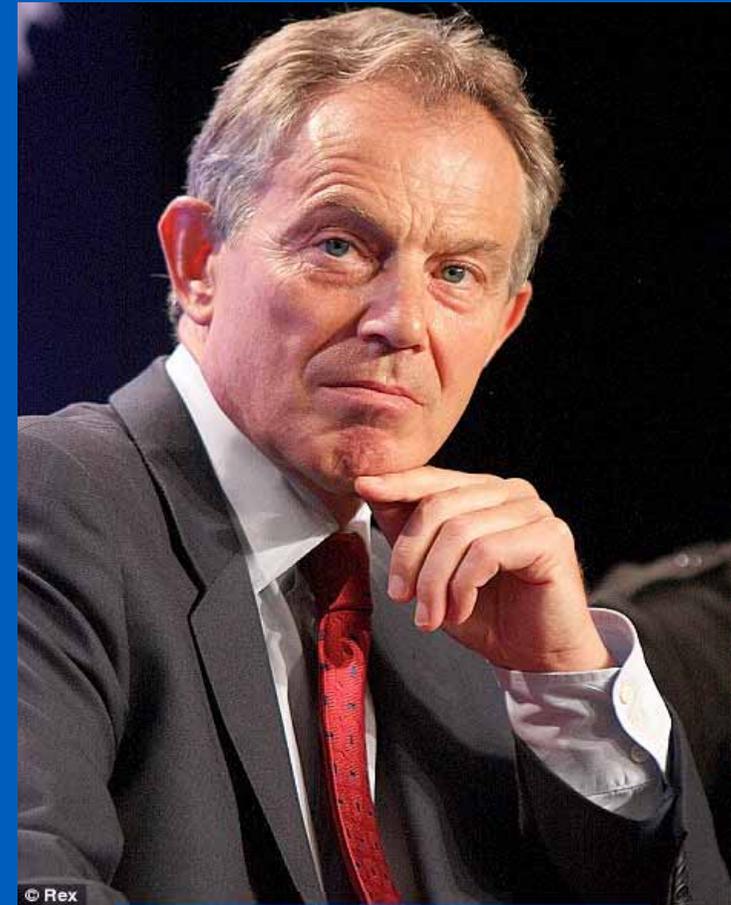
HTA. ≈60 cigarrillos /día. Irritabilidad.

NYYA III. Taquiarritmia.

Ins. Cardíaca. Enfisema. O<sub>2</sub> 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

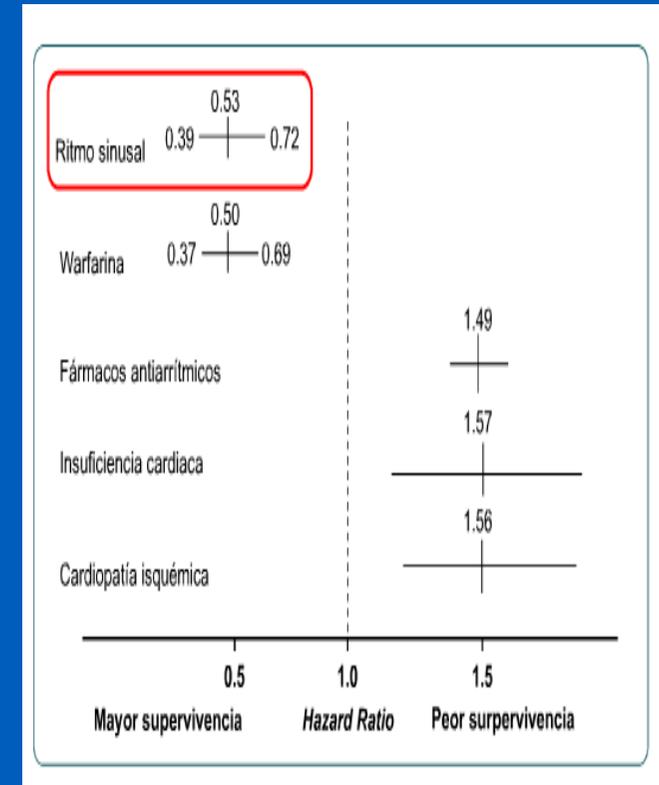
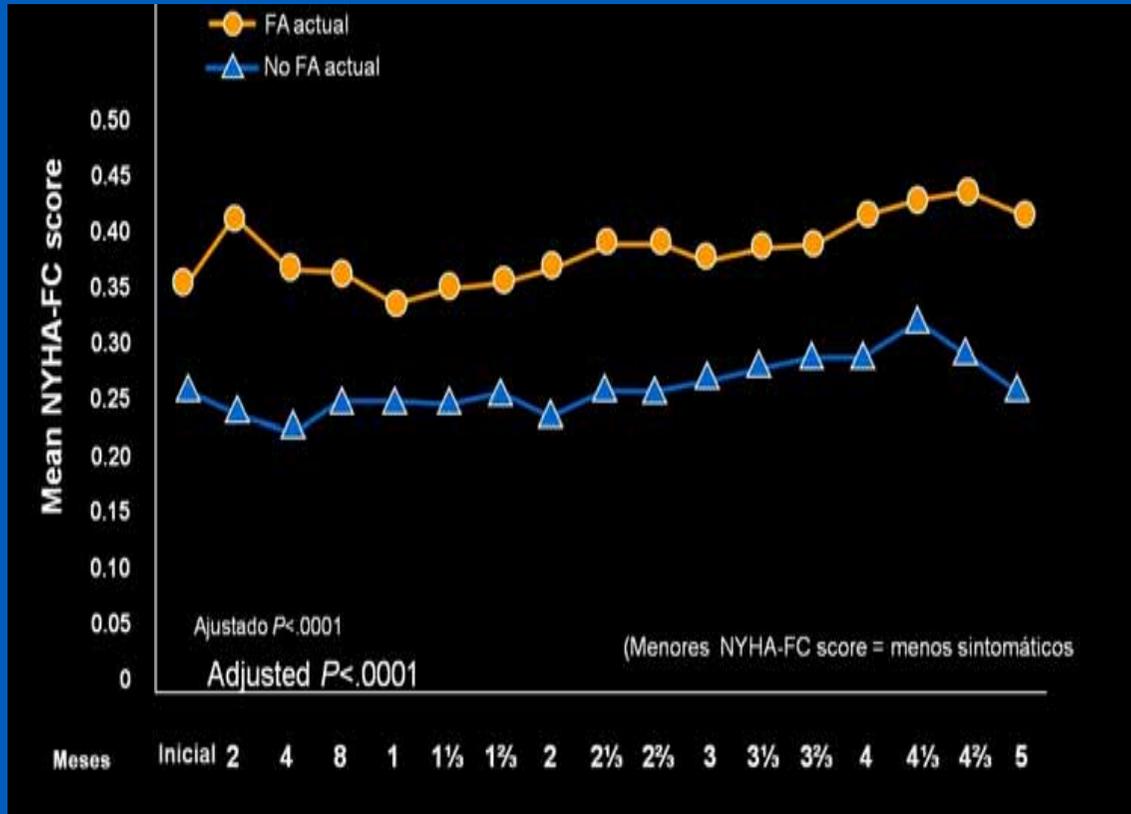
01/10/2004: Ablación por catéter

# Mantenimiento de RS a largo plazo

## Mejora capacidad funcional y supervivencia: estudio AFFIRM



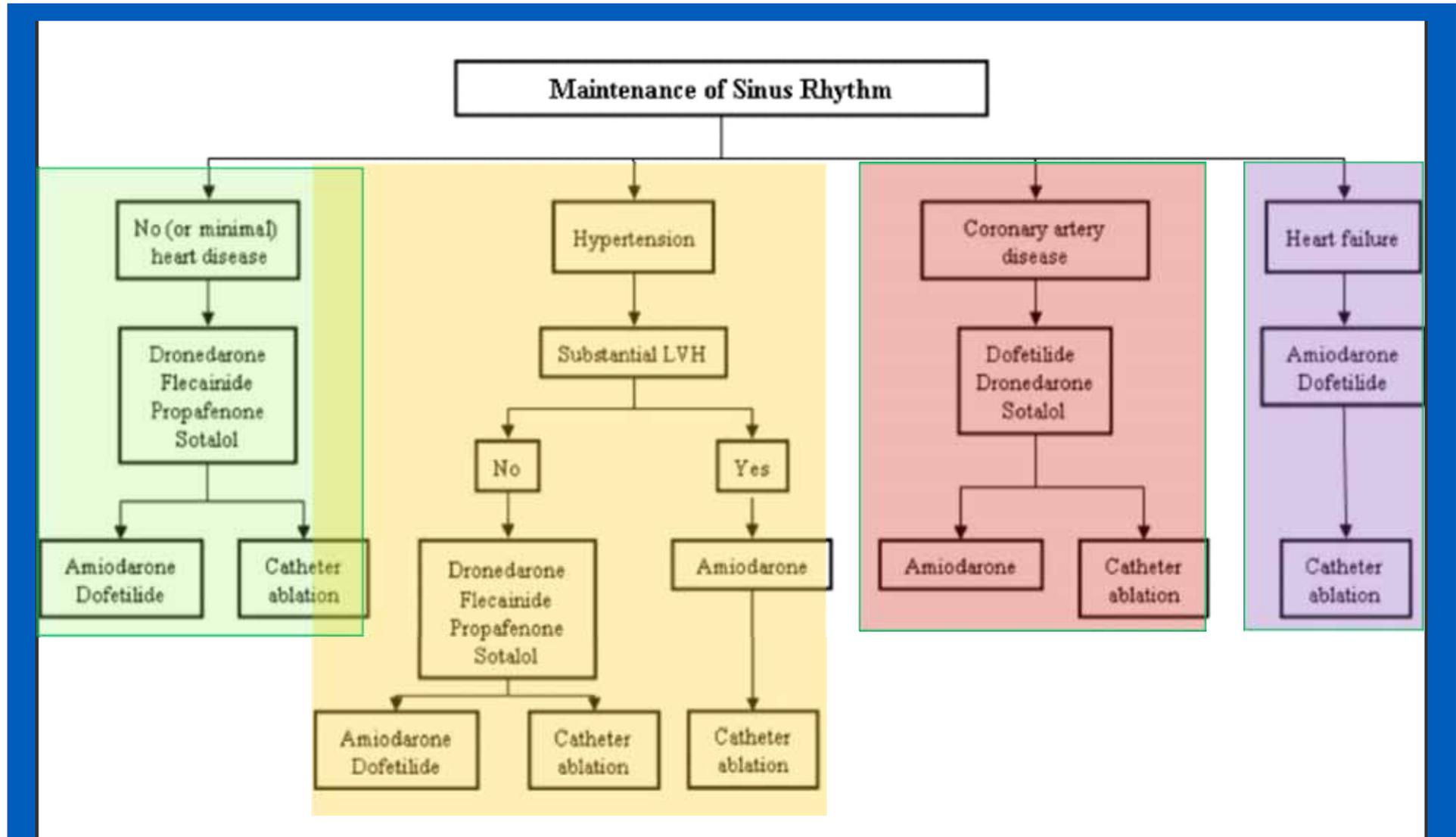
El índice medio NYHA-FC es mejor en cada visita en RS RR de variables en FA paroxística o persistente



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

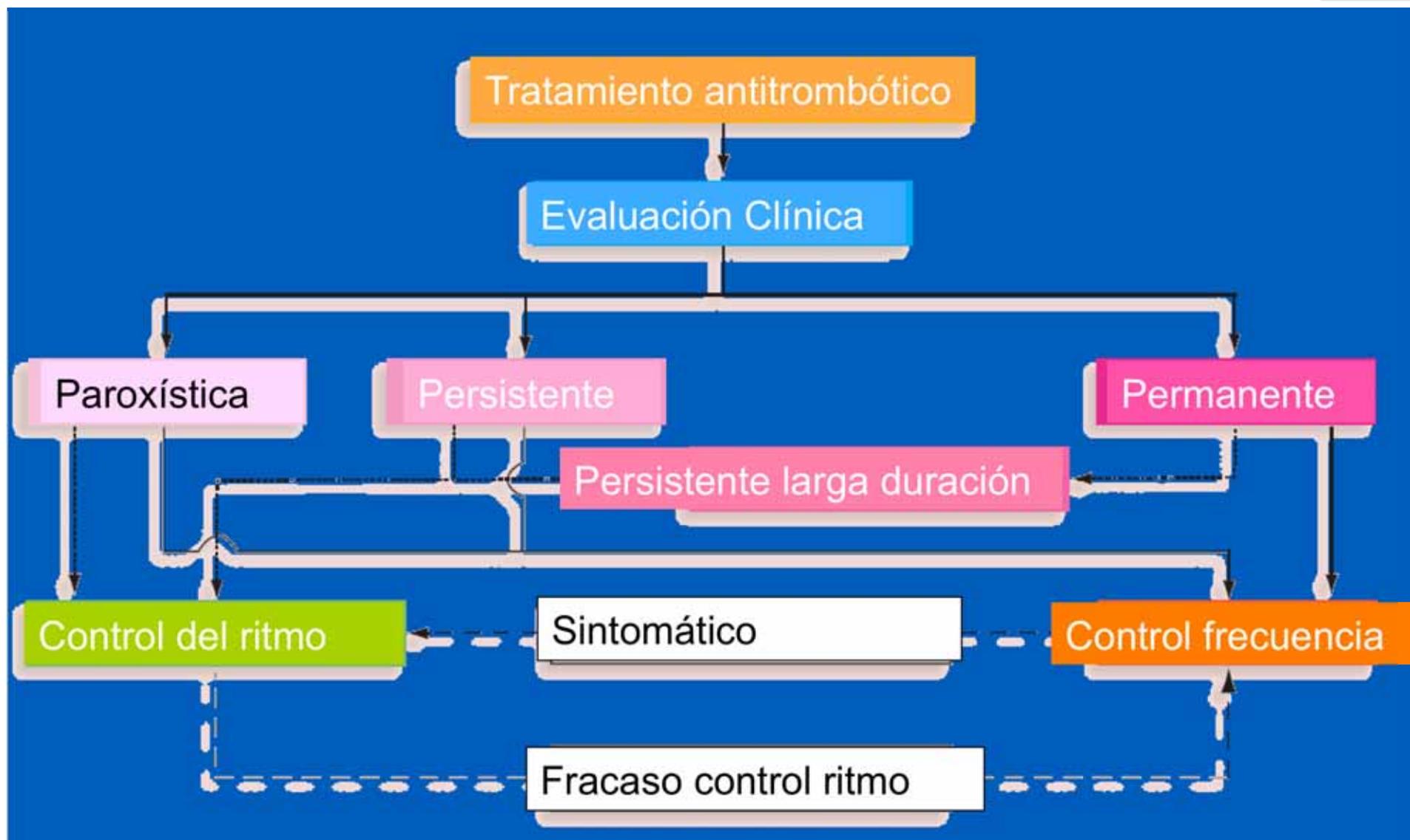
AFFIRM Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.  
Anter E et al. *Circulation* 2009 120: 1436-43.

# Tratamiento para mantener ritmo FA paroxística recurrente o persistente

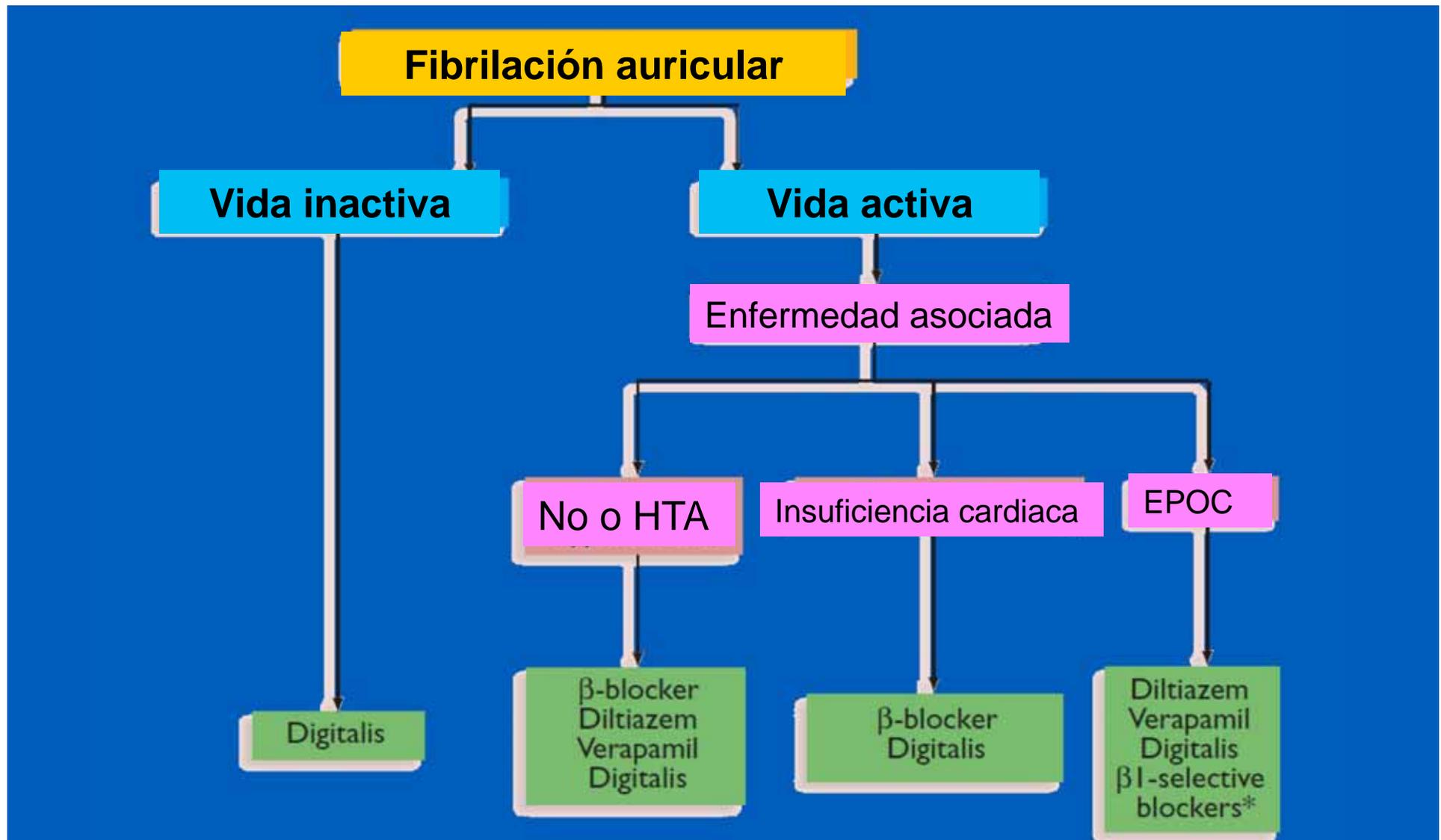


1. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC). Eur Heart J. 2010; 31: 2369-423.
2. Wann LS et al. JACC 2011; 57: 223-43.

# Control del ritmo y la frecuencia



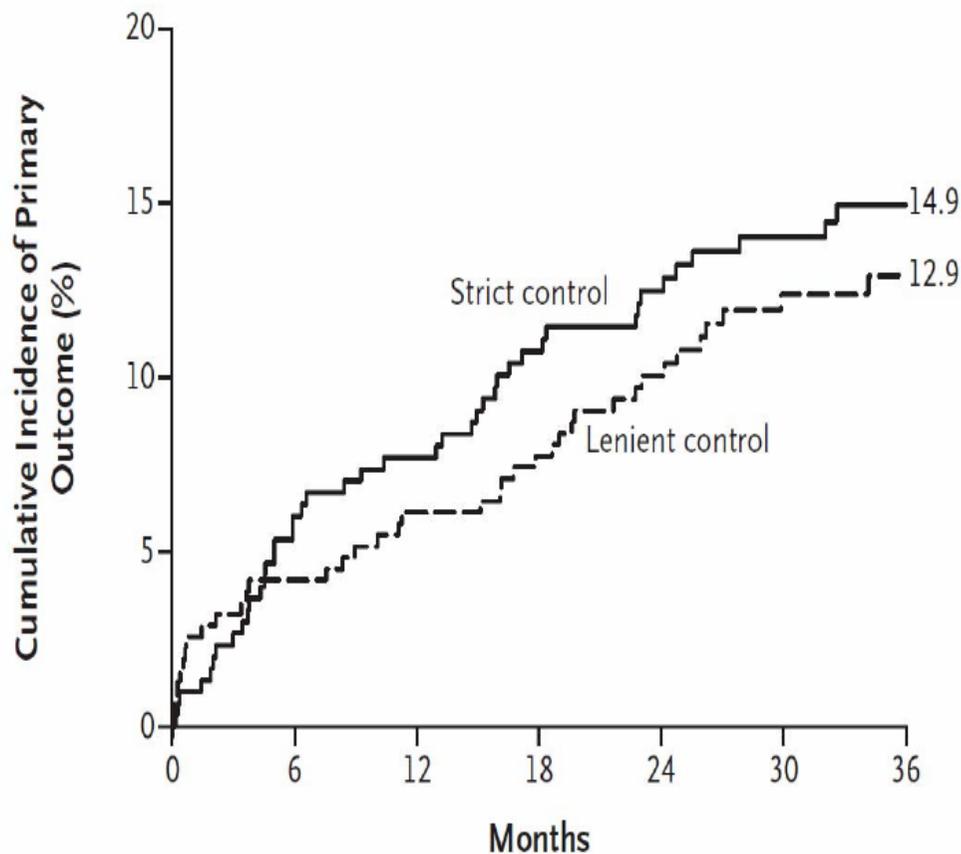
# Elección de medicación para control de frecuencia



# Control de frecuencia: estricto vs. laxo



## RACE II



### No. at Risk

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

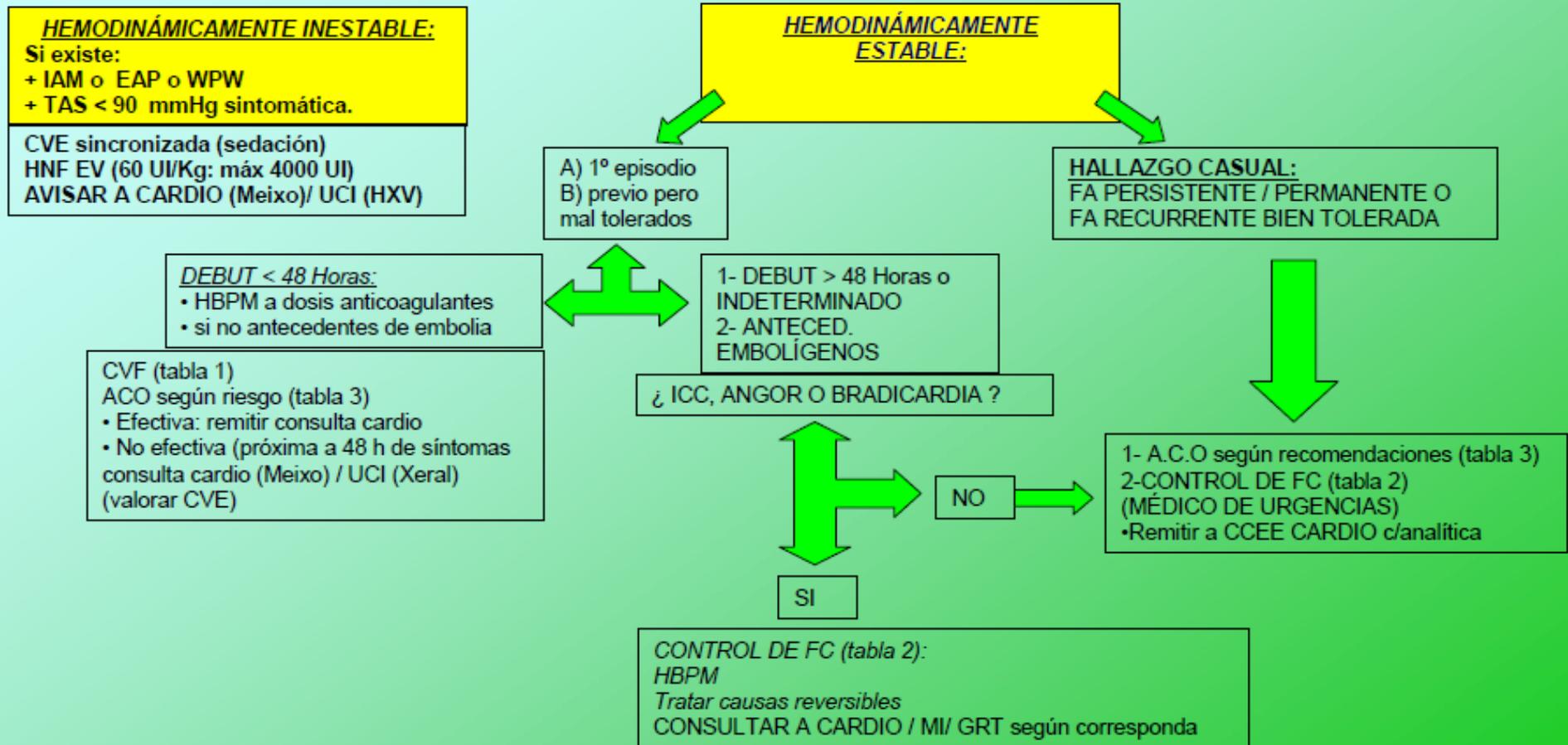
hemorragia, aritm. amenaz.

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

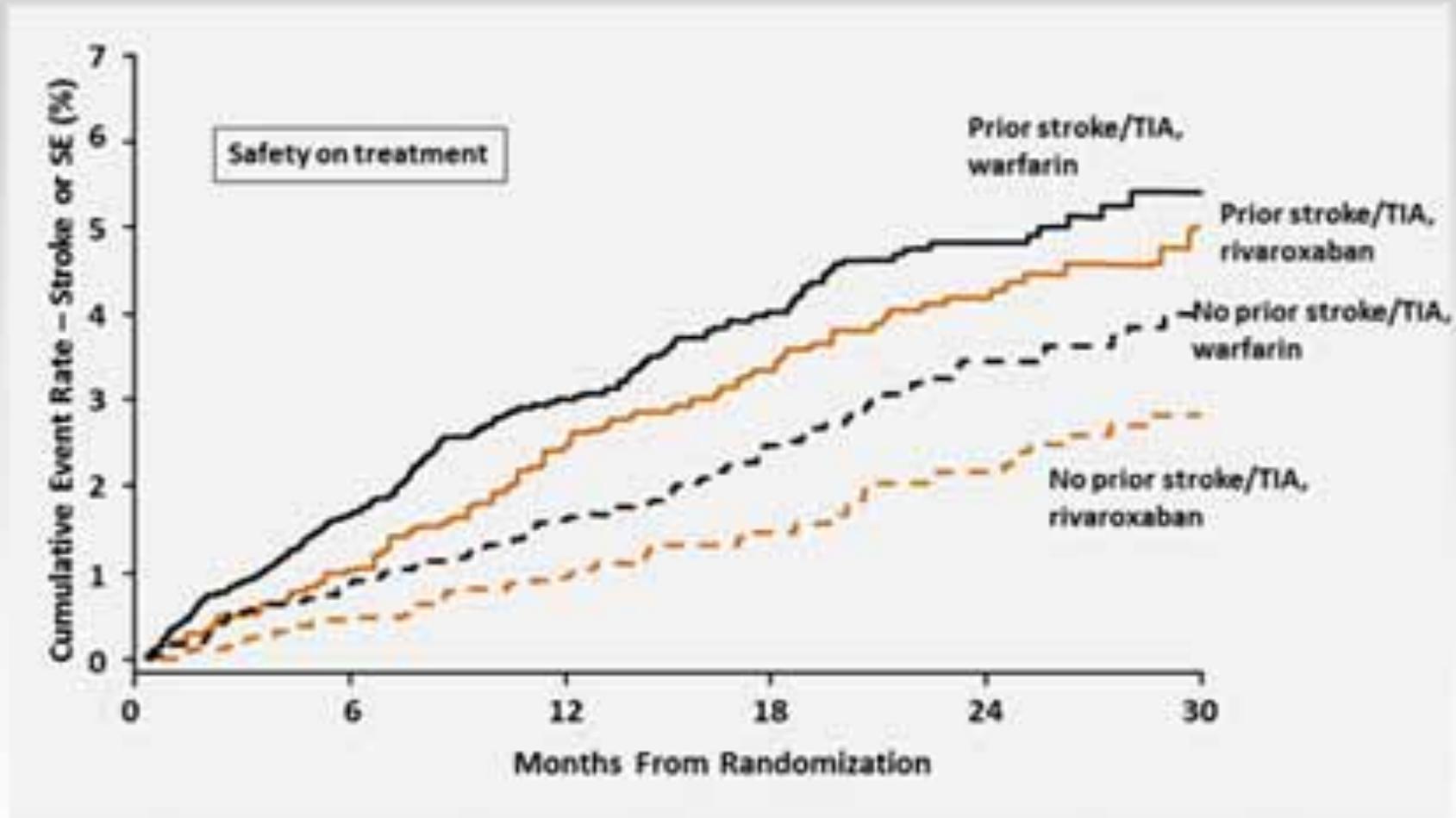


# Subgrupo RELY(dabigatran): Ictus/AIT previos

	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.