

Nuevas evidencias en el tratamiento con anticoagulación de la Fibrilación auricular no valvular. Edoxaban, una alternativa de futuro.

Dr. Lucas Cano Calabria

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D.,
Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D.,
Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D.,
Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D.,
Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D.,
Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D.,
James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D.,
for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*



ENGAGE AF-TIMI 48

PACIENTES

Mujeres o varones > 21 años. FA documentada en registros eléctricos en los últimos 12 meses
Anticoagulantes orales planeados
CHADS₂ ≥2

N=21.105

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización 1:1:1 se estratifica por CHADS₂ puntuación 2–6 y la necesidad de una reducción de la dosis de edoxaban*

Régimen Edoxaban
30 mg QD

Régimen Edoxaban
60 mg QD

Warfarina
(INR 2,0–3,0)

Duración media del seguimiento de 2,8 años

*Dosis reducida al 50% si CrCl 30–50 ml/min, peso corporal ≤60 kg o el paciente recibe verapamilo, quinidina o dronedarona.
FA=fibrilación auricular; CrCl=aclaramiento de creatinina
INR=razón normalizada internacional

Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Diagrama de flujo de pacientes



[#]muerres antes de anunciarse el final del estudio.
mITT=intención de tratar modificada.

Reducción de la dosis de edoxaban

La dosis de edoxaban era de 60 mg o 30 mg QD en ayunas o con comida.

La dosis de edoxaban se dividió a la mitad de 60 a 30 mg o de 30 a 15 mg QD, respectivamente, en ayunas o con comida.

•En la aleatorización:

- CrCl 30–50 ml/min
- Peso corporal ≤ 60 kg
- Uso concomitante de inhibidores específicos de la glicoproteína P (quinidina, verapamilo, dronedarona)*

•Durante el estudio:

- CrCl 30–50 ml/min y descenso $>20\%$ desde el inicio
- Peso corporal ≤ 60 kg y descenso $>10\%$ desde el inicio
- Uso concomitante de inhibidores específicos de la glicoproteína P (quinidina, verapamilo, dronedarona)*

*en caso de interrumpir las medicaciones concomitantes, se ajustó las dosis correspondientemente.

CrCl=aclaramiento de creatinina; QD=una vez al día.

Giugliano et al. N Engl J Med 2013



Principales endpoints primarios de eficacia y de seguridad

- **Endpoints primarios de eficacia** Tiempo hasta el primer accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico.
- **Principales endpoints de seguridad**
 - Sangrado mayor según la definición de la ISTH
 - Sangrado fatal, y/o
 - Sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intrarraquídeo, intraocular, retroperitoneal, intra-articular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental, y/o
 - Sangrado que causa un descenso de los niveles de hemoglobina de 2 g/dl (1,24 mmol/l) o más, o que requiere la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o eritrocitos

ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis (Sociedad internacional de trombosis y hemostasia)

Giugliano et al. N Engl J Med 2013.
Schulman & Kearon. J Thromb Haemost 2005;3:692–694.





Principales endpoints secundarios compuestos de eficacia

- Accidente cerebrovascular, embolismo sistémico y mortalidad CV (incluyendo el sangrado).
- ECAM: compuesto por IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, embolismo sistémico no fatal y muerte debida a causas CV o sangrado.
- Accidente cerebrovascular, embolismo sistémico y mortalidad por todas las causas.

CV=cardiovascular; ECAM=evento cardíaco adverso mayor;
MI=infarto de miocardio
Giugliano et al. N Engl J Med 2013





Seguridad adicional y otras evaluaciones

- Seguridad adicional

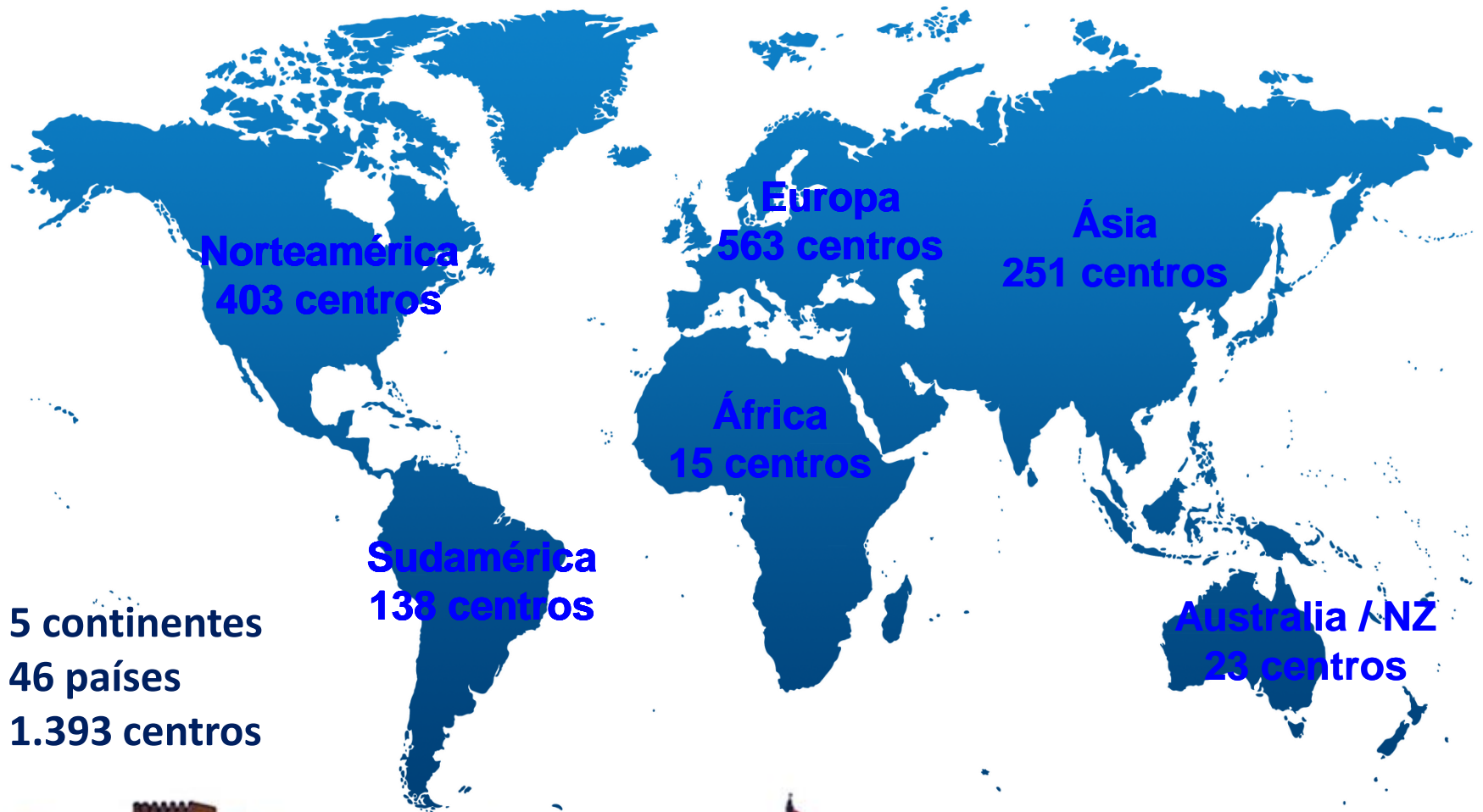
- Todos los sangrados.
- Fracturas óseas nuevas.
- Todas las demás evaluaciones de seguridad clínicas y de laboratorio, incluyendo las anomalías de bilirrubina o enzimas hepáticas.

- Otras evaluaciones

- Endpoints clínicos netos
 - Primarios: compuestos por accidente cerebrovascular, embolismo sistémico, sangrado mayor y muerte.
 - Secundarios: compuestos por accidente cerebrovascular incapacitante, sangrado con riesgo para la vida y muerte.
 - Terciarios: evaluación exploratoria compuesta por accidente cerebrovascular, embolismo sistémico, sangrado con riesgo para la vida y mortalidad por todas las causas.



Participación global



5 continentes
46 países
1.393 centros



Características basales de los pacientes

Característica	Warfarina (n=7.036)	Edoxaban 60 mg (n=7.035)	Edoxaban 30 mg (n=7.034)
Mediana de edad [RIC], años	72 [64–78]	72 [64–78]	72 [64–78]
Sexo femenino, n (%)	2.641 (37,5)	2.669 (37,9)	2.730 (38,8)
Región, n (%)			
Norteamérica	1.562 (22,2)	1.559 (22,2)	1.560 (22,2)
Latinoamérica	888 (12,6)	886 (12,6)	887 (12,6)
Europa occidental	1.078 (15,3)	1.079 (15,3)	1.079 (15,3)
Europa oriental	2.381 (33,8)	2.383 (33,9)	2.380 (33,8)
Asia-Pacífico y Sudáfrica	1.127 (16,0)	1.128 (16,0)	1.128 (16,0)
Fibrilación auricular paroxística, n (%)	1.778 (25,3)	1.753 (24,9)	1.835 (26,1)
Factores de riesgo limitantes, n (%)			
Edad ≥75 años	2.820 (40,1)	2.848 (40,5)	2.806 (39,9)
Accidente cerebrovascular o AIT previo	1.991 (28,3)	1.976 (28,1)	2.006 (28,5)
Insuficiencia cardíaca crónica	4.048 (57,5)	4.097 (58,2)	3.979 (56,6)
Diabetes mellitus	2.521 (35,8)	2.559 (36,4)	2.544 (36,2)
Hipertensión que requiera tratamiento	6.588 (93,6)	6.591 (93,7)	6.575 (93,5)



Características basales de los pacientes

Característica	Warfarina (n=7.036)	Edoxaban 60 mg (n=7.035)	Edoxaban 30 mg (n=7.034)
CHADS ₂ , media ± DE, n (%)	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0
≤3	5.445 (77,4)	5.422 (77,1)	5.470 (77,8)
4–6	1.591 (22,6)	1.613 (22,9)	1.564 (22,2)
Reducción de la dosis en la aleatorización*, n (%)	1.787 (25,4)	1.784 (25,4)	1.785 (25,4)
Aclaramiento de creatinina 30–50 ml/min	1.361 (19,3)	1.379 (19,6)	1.334 (19,0)
Peso ≤60 kg	701 (10,0)	684 (9,7)	698 (9,9)
Verapamilo o quinidina	243 (3,5)	258 (3,7)	260 (3,7)
Antagonistas de la vitamina K previos durante ≥60 días, n (%)	4.138 (58,8)	4.140 (58,8)	4.163 (59,2)
Medicación en el momento de la aleatorización, n (%)			
Aspirina	2.092 (29,7)	2.070 (29,4)	2.018 (28,7)
Tienopiridina	164 (2,3)	174 (2,5)	149 (2,1)
Amiodarona	827 (11,8)	866 (12,3)	799 (11,4)
Digoxina o preparaciones digitálicas	2.176 (30,9)	2.078 (29,5)	2.073 (29,5)

Los pacientes podían aparecer en más de una categoría. Por ello, los porcentajes pueden no sumar 100%.

*Los pacientes con CrCl 30–50 ml/min, peso corporal ≤60 kg o los que recibían inhibidores potentes de la glicoproteína P (verapamilo, quinidina o dronedarona) en la aleatorización recibieron una reducción de la dosis del 50% de la dosis de edoxaban para mantener una exposición similar a la de los pacientes sin esos factores.

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;

Tratamiento

- Se administró el fármaco del estudio a 21.026 (99,6%) pacientes aleatorizados
 - A 5.330 (25,3%) de estos pacientes se aplicó una reducción de la dosis de edoxaban/placebo en la aleatorización.
 - Tras la aleatorización, se produjeron reducciones adicionales de la dosis en 7,1% de pacientes y aumentos de las dosis en 1,2% de pacientes.
 - Los porcentajes fueron similares en los distintos grupos.
- La mediana de la duración de la exposición al tratamiento fue de 907 días, excluyendo las interrupciones, y la mediana del seguimiento fue de 1022 días (2,8 años).
- La mediana del tiempo en rango terapéutico (TRT) para la warfarina fue de 68,4%, (rango intercuartil 56,5–77,4%) y la media de tiempo fue de $64,9 \pm 18,7\%$ *.

*El tiempo en rango terapéutico (TRT) fue calculado usando el método de Rosendaal et al. Una de las diapositivas en la sección de apoyo explica el método con mayor detalle.



Endpoint primario de eficacia

Endpoint	Warfarina (n=7.036)		Edoxaban 60 mg (n=7.035)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.034)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	N	%/año	IR (IC 95%)	P	N	%/año	IR (IC 95%)	P
Accidente cerebrovascular o ES										
mITT, en tratamiento	232	1,50	182	1,18	0,79 (0,63–0,99) ^Δ	<0,001*	253	1,61	1,07 (0,87–1,31) ^Δ	0,005*
ITT	337	1,80	296	1,57	0,87 (0,73–1,04) ^Δ	0,08	383	2,04	1,13 (0,96–1,34) ^Δ	0,10
Transición post-estudio	7	-	7	-	-	-	7	-	-	-
Accidente cerebrovascular	317	1,69	281	1,49	0,88 (0,75–1,03)	0,11	360	1,91	1,13 (0,97–1,31)	0,12
Hemorrágico	90	0,47	49	0,26	0,54 (0,38–0,77)	<0,001	30	0,16	0,33 (0,22–0,50)	<0,001
Isquémico	235	1,25	236	1,25	1,00 (0,83–1,19)	0,97	333	1,77	1,41 (1,19–1,67)	<0,001 [#]
No incapacitante, no fatal	190	1,01	154	0,81	0,80 (0,65–0,99)	0,044	214	1,13	1,12 (0,92–1,36)	0,26
Incapacitante o fatal	135	0,71	132	0,69	0,97 (0,76–1,23)	0,81	152	0,80	1,11 (0,89–1,40)	0,36
Fatal	86	0,45	80	0,42	0,92 (0,68–1,25)	0,61	73	0,38	0,84 (0,61–1,15)	0,27
ES	23	0,12	15	0,08	0,65 (0,34–1,24)	0,19	29	0,15	1,24 (0,72–2,15)	0,43

Los datos corresponden a la cohorte de ITT durante el periodo de estudio global con un IC del 95% y valores de P para superioridad, a menos que se especifique lo contrario; ^ΔIC 97,5%.

*Análisis de no inferioridad. Los valores P para superioridad fueron 0,02 para 60 mg de edoxaban frente a warfarina y 0,44 para 30 mg de edoxaban frente a warfarina.

[#]Aumento significativamente superior en el accidente cerebrovascular isquémico con 30 mg de edoxaban, en comparación con la warfarina.

Endpoint primario de eficacia: análisis ITT del ictus o ES

Edoxaban frente a warfarina

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

Índice de riesgo (IC 97,5%)

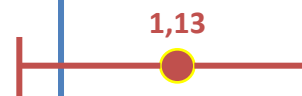
P para superioridad

Edoxaban 60 mg QD frente a warfarina



P=0,08

Edoxaban 30 mg QD frente a warfarina



P=0,10



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

Endpoint primario de eficacia: mITT de ictus embólico sistémico en análisis en tratamiento

Edoxaban frente a warfarina

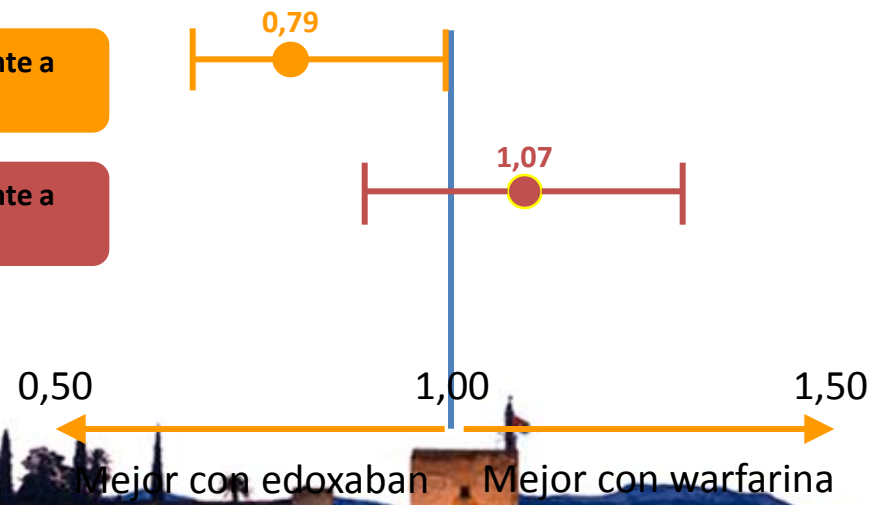
Tratamiento	N	N	Incidencia (%/año)	IR (IC 97,5%)	P para no inferioridad
Warfarina (mediana TRT 68,4%)	7.012	232	1,50	-	-
Edoxaban 60 mg QD	7.012	182	1,18	0,79 (0,63–0,99)	P<0,001 (0,02)
Edoxaban 30 mg QD	7.002	253	1,61	1,07 (0,87–1,31)	0,005 (0,44)

Índice de riesgo (IC 97,5%)

P para no inferioridad

Edoxaban 60 mg QD frente a warfarina

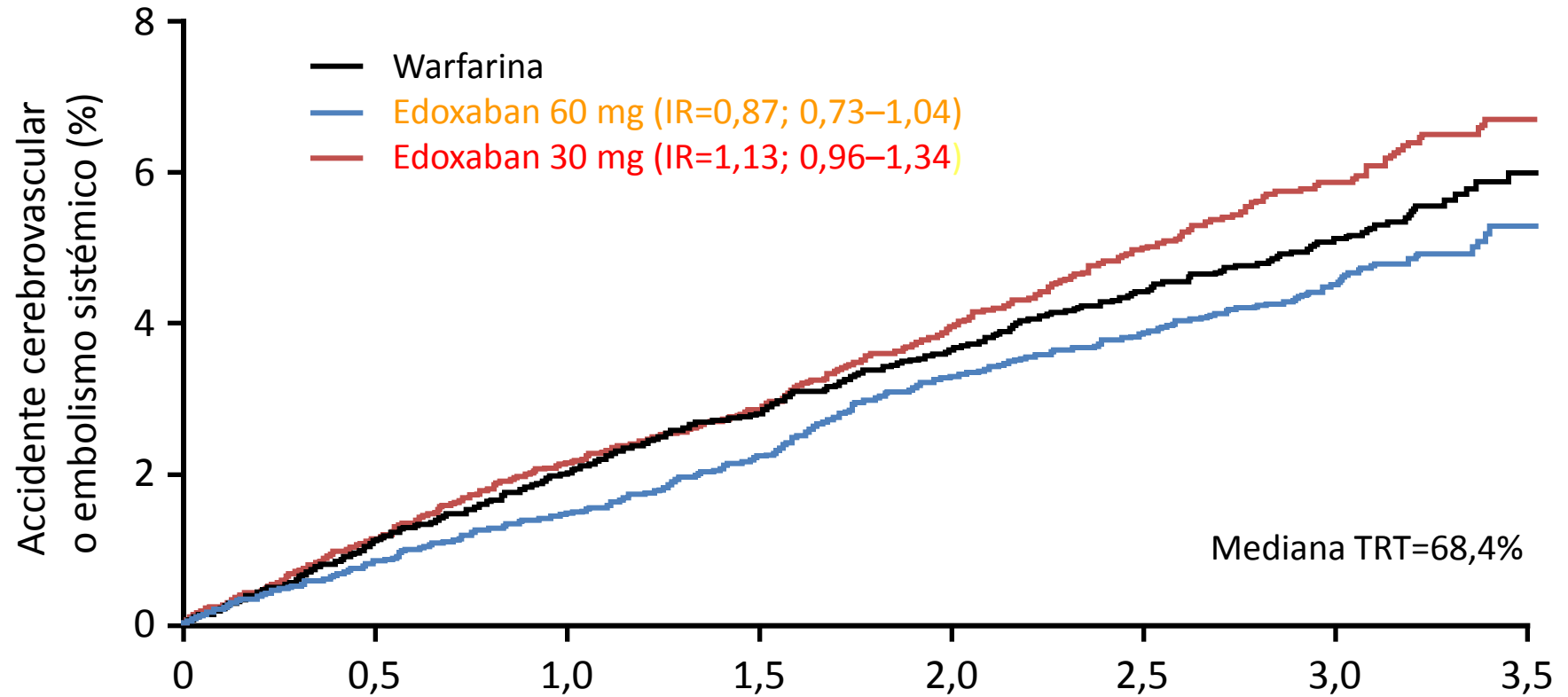
Edoxaban 30 mg QD frente a warfarina



P<0,001

P=0,005

Endpoint primario de eficacia para la población ITT



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



Endpoints secundarios clave

Endpoint	Warfarina (n=7.036)		Edoxaban 60 mg (n=7.035)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.034)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	n	%/año	IR (IC 95%)	P	N	%/año	IR (IC 95%)	P
Ictus, ES, muerte CV	831	4,43	728	3,85	0,87 (0,78–0,96)	0,005	796	4,23	0,95 (0,86–1,05)	0,32
ECAM	926	4,98	827	4,41	0,88 (0,81–0,97)	0,01	913	4,90	0,98 (0,90–1,08)	0,69
Ictus, ES o muerte	1046	5,57	949	5,01	0,90 (0,82–0,98)	0,02	985	5,23	0,94 (0,86–1,02)	0,13
Muerte o HIC	926	4,88	817	4,27	0,87 (0,79–0,96)	0,004	773	4,03	0,82 (0,75–0,90)	<0,001
Muerte o ictus incapacitante	878	4,61	812	4,24	0,92 (0,83–1,01)	0,08	794	4,15	0,90 (0,81–0,99)	0,02
Mortalidad por todas las causas	839	4,35	773	3,99	0,92 (0,83–1,01)	0,08	737	3,80	0,87 (0,79–0,96)	0,006
Muerte CV	611	3,17	530	2,74	0,86 (0,77–0,97)	0,013	527	2,71	0,85 (0,76–0,96)	0,008
Infarto de miocardio	141	0,75	133	0,70	0,94 (0,74–1,19)	0,600	169	0,89	1,19 (0,95–1,49)	0,13

Los datos corresponden a la cohorte de ITT durante el periodo de estudio global con un IC del 95% y valores P para superioridad.
 IC=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; HIC=hemorragia intracraneal; ITT=intención de tratar;
 ECAM=evento cardíaco adverso mayor (compuesto por IM, ictus, ES y muerte CV);
 IM=infarto de miocardio; ES=embolismo sistémico.



Sangrado mayor: Análisis de seguridad en tratamiento

Edoxaban frente a warfarina

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

Índice de riesgo (IC 95%)

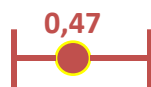
P para superioridad

Edoxaban 60 mg QD frente a warfarina



P<0,001

Edoxaban 30 mg QD frente a warfarina



P<0,001

0,50

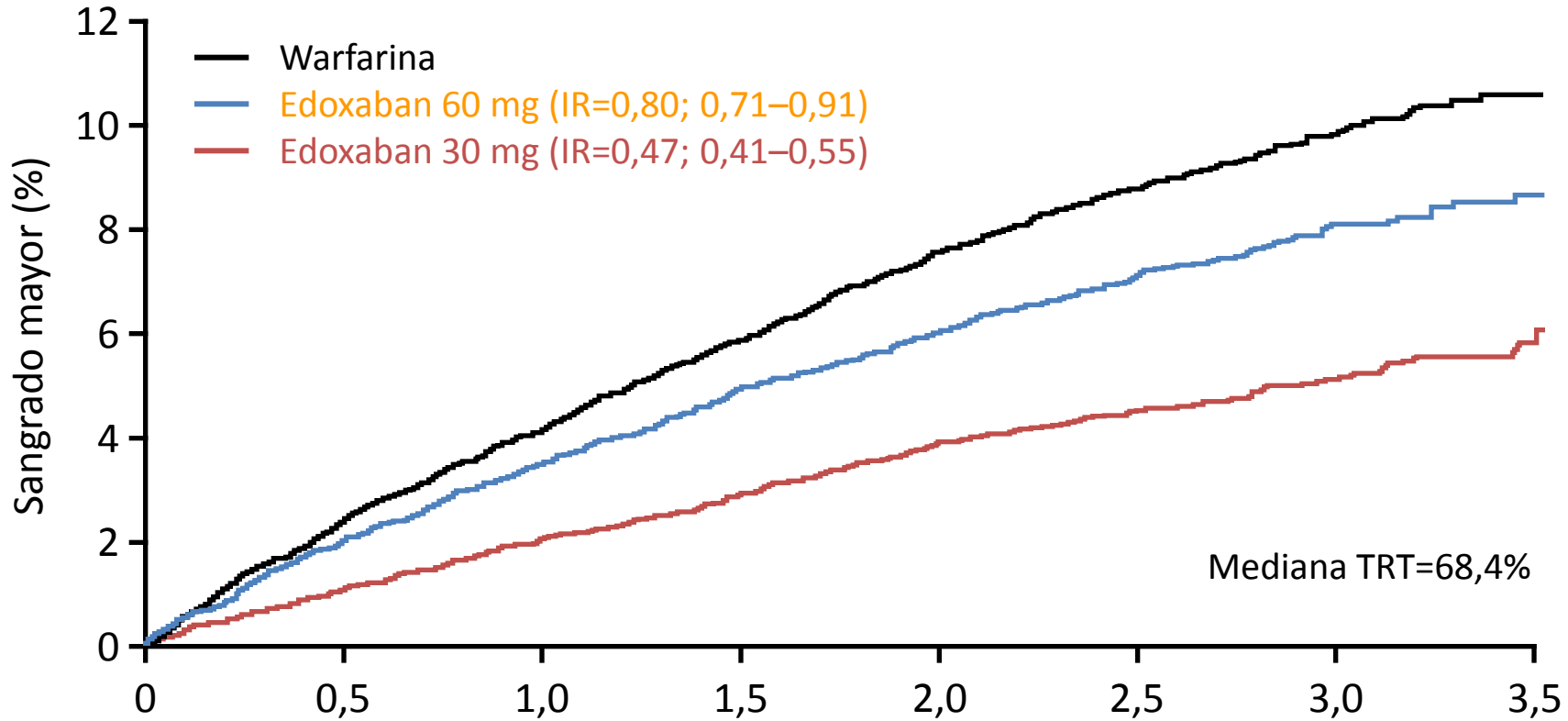
1,00

1,50

← Mejor con edoxaban

→ Mejor con warfarina

Endpoint principal de seguridad



Nº en riesgo	Años							
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
Warfarina	7012	6166	5630	5278	4941	3446	1687	370
Edoxaban (60)	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Edoxaban (30)	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386



Endpoints de seguridad

Endpoints	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	N	%/año	IR (IC 95%)	P	n	%/año	IR (IC 95%)	P
Sangrado mayor	524	3,43	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001
Sangrado con riesgo para la vida	122	0,78	62	0,40	0,51 (0,38–0,70)	<0,001	40	0,25	0,32 (0,23–0,46)	<0,001
Sangrado NMCR	1.396	10,15	1.214	8,67	0,86 (0,79–0,93)	<0,001	969	6,60	0,66 (0,60–0,71)	<0,001
Sangrado menor	714	4,89	604	4,12	0,84 (0,76–0,94)	0,002	533	3,52	0,72 (0,65–0,81)	<0,001
Sangrado mayor o NMCR	1.761	13,02	1.528	11,10	0,86 (0,80–0,92)	<0,001	1.161	7,97	0,62 (0,57–0,67)	<0,001
Sangrado evidente	2.114	16,40	1.865	14,15	0,87 (0,82–0,92)	<0,001	1.499	10,68	0,66 (0,62–0,71)	<0,001

Los datos corresponden a la cohorte de seguridad durante el periodo en tratamiento.



Sangrado mayor

Endpoint	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	n	%/año	IR (IC 95%)	P	N	%/año	IR (IC 95%)	P
Sangrado mayor	524	3,43	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001
Fatal	59	0,38	32	0,21	0,55 (0,36–0,84)	0,006	21	0,13	0,35 (0,21–0,57)	<0,001
Área/órgano crítico	211	1,36	108	0,70	0,51 (0,41–0,65)	<0,001	69	0,44	0,32 (0,24–0,42)	<0,001
Pérdida sangre ≥2 g/dl	327	2,13	317	2,08	0,98 (0,84–1,14)	0,78	187	1,19	0,56 (0,47–0,67)	<0,001
Intracraneal	132	0,85	61	0,39	0,47 (0,34–0,63)	<0,001	41	0,26	0,30 (0,21–0,43)	<0,001
Fatal	42	0,27	24	0,15	0,58 (0,35–0,95)	0,03	12	0,08	0,28 (0,15–0,53)	<0,001
Gastrointestinal	190	1,23	232	1,51	1,23 (1,02–1,50)	0,03	129	0,82	0,67 (0,53–0,83)	<0,001
Superior	111	0,71	140	0,91	1,27 (0,99–1,63)	0,06	88	0,56	0,78 (0,59–1,03)	0,08
Inferior	81	0,52	96	0,62	1,20 (0,89–1,61)	0,23	44	0,28	0,54 (0,37–0,77)	<0,001
Otras ubicaciones	211	1,37	131	0,85	0,62 (0,50–0,78)	<0,001	87	0,55	0,40 (0,31–0,52)	<0,001

Los datos corresponden a la cohorte de seguridad durante el periodo de tratamiento con censura por intervalo.

Endpoints clínicos netos

	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina	P	Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	P
	n	%/año	n	%/año			N	%/año		
Primario										
Compuesto por ictus, ES, sangrado mayor y muerte por todas las causas	1.462	8,11	1.323	7,26	0,89 (0,83–0,96)	0,003	1.248	6,79	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Secundarios										
Compuesto por ictus incapacitante, sangrado con riesgo para la vida y muerte por todas las causas	987	5,23	883	4,64	0,88 (0,81–0,97)	0,008	837	4,38	0,83 (0,76–0,91)	<0,001
Terciarios										
En análisis exploratorio, compuesto por ictus, ES, sangrado con riesgo para la vida y mortalidad por todas las causas	1.123	6,02	999	5,30	0,88 (0,81–0,96)	0,003	1.010	5,37	0,89 (0,82–0,97)	0,007

Los datos corresponden a todo el periodo de tratamiento.





Resumen de los endpoints clave

Ictus y ES: *MITT* en tratamiento

Ictus y ES: *ITT*

Ictus hemorrágico: *ITT*

Ictus isquémico: *ITT*

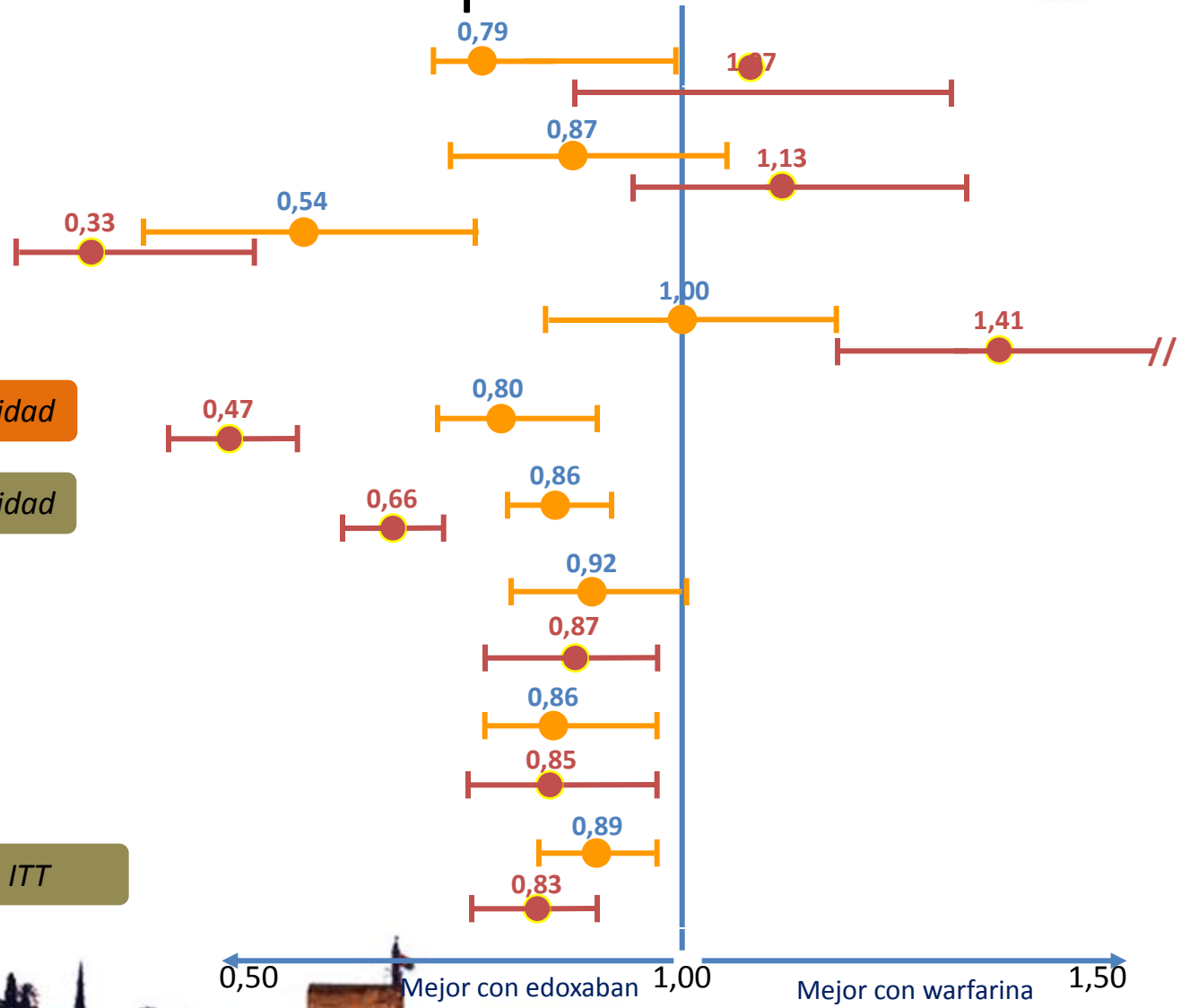
Sangrado mayor: *cohorte de seguridad*

Sangrado NMCR: *cohorte de seguridad*

Muerte: *ITT*

Muerte CV: *ITT*

Ictus, ES, sangrado mayor, muerte: *ITT*



Edoxaban 60 mg

Edoxaban 30 mg

Características del estudio

- Estudio aleatorizado y controlado con mayor número de pacientes (n=21.105) para la prevención del ictus en la FA con un anticoagulante oral nuevo que presenta el seguimiento más extenso (mediana de 2,8 años).
- Régimen de dosis una vez al día como el Rocket AF.
- Posibilidad de modificación de las dosis durante y después de la aleatorización, proporcionando datos sobre las tres dosis.
- Pérdida mínima de datos.
- Terapia con warfarina con buen manejo, mediana de TRT del 68,4%.
- Se excluyeron sólo a pacientes con prótesis mitral mecánica o estenosis mitral moderada-severa y se incluyeron pacientes con prótesis biológicas o reparaciones valvulares.



Conclusiones

- Tanto el régimen de dosis de 60 mg como el de 30 mg de edoxaban resultaron no inferiores a la warfarina con un buen manejo, para la prevención del accidente cerebrovascular y el embolismo sistémico.
- En comparación con la warfarina, edoxaban se asoció con una reducción, más constante y relacionada con la dosis, del sangrado mayor, intracraneal o el sangrado con riesgo para la vida.
- Por tanto edoxaban una vez al día, con una reducción de la dosis específica para cada paciente, es una opción terapéutica efectiva y segura, en comparación con la terapia estándar con warfarina.



EVIDENCIAS DE LOS NACOS

Para testar la hipótesis de superioridad global de los NACOS , los autores diseñaron un metaanálisis de todos los estudios tanto de fase II como de fase III, y evaluaron tanto los eventos isquémicos (ictus o embolia sistémica), la mortalidad global, así como los eventos de sangrado mayor e intracraneal.

En total, se incluyeron casi 55.000 pacientes de hasta 12 ensayos clínicos (3 de dabigatrán, 4 de rivaroxabán, 2 de apixabán y 3 de edoxabán).

Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012 ; 126(20):2381-91

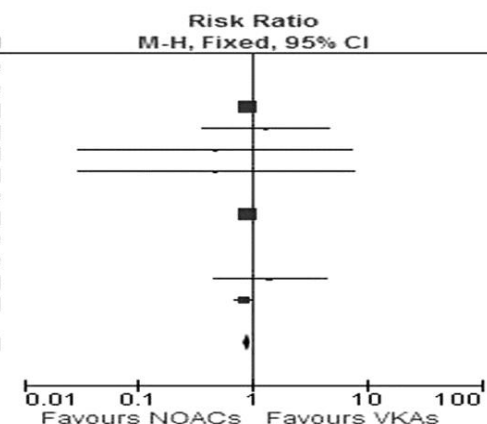




EVIDENCIAS DE LOS NACOS

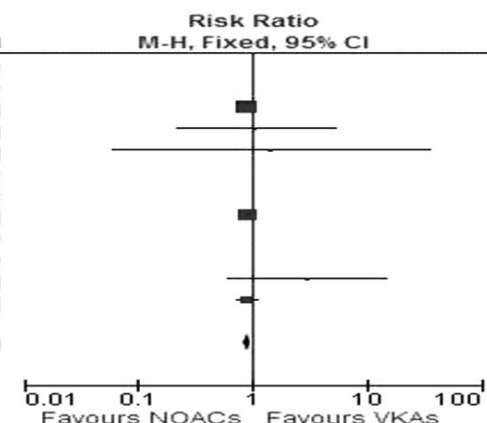
A Total mortality

Study or Subgroup	NOACs		VKAs		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
NCT01136408 (D)	0	104	0	62		Not estimable	
PETRO	0	166	0	70		Not estimable	
RE-LY	884	12091	487	6022	41.1%	0.90 [0.81, 1.01]	
WEITZ	11	713	3	250	0.3%	1.29 [0.36, 4.57]	
CHUNG	1	159	1	75	0.1%	0.47 [0.03, 7.44]	
YAMASHITA	1	260	1	125	0.1%	0.48 [0.03, 7.62]	
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Not estimable	
ARISTOTLE	603	9120	669	9081	42.4%	0.90 [0.81, 1.00]	
NCT00973245 (R1)	0	75	0	27		Not estimable	
NCT00973323 (R2)	0	50	0	26		Not estimable	
J-ROCKET-AF	7	637	5	637	0.3%	1.40 [0.45, 4.39]	
ROCKET-AF	208	7061	250	7082	15.8%	0.83 [0.70, 1.00]	
Total (95% CI)		30584		23531	100.0%	0.89 [0.83, 0.96]	
Total events	1715		1416				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.91$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.93$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 3.24$ ($P = 0.001$)							



B Cardiovascular mortality

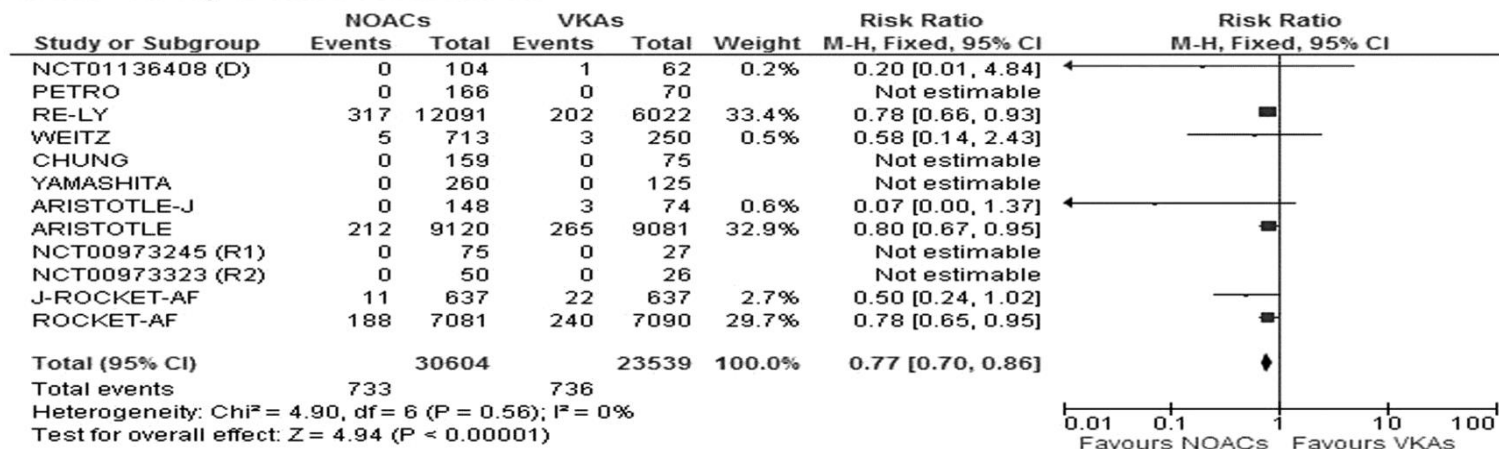
Study or Subgroup	NOACs		VKAs		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
NCT01136408 (D)	0	104	0	62		Not estimable	
PETRO	0	166	0	70		Not estimable	
RE-LY	563	12091	317	6022	43.8%	0.88 [0.77, 1.01]	
WEITZ	6	713	2	250	0.3%	1.05 [0.21, 5.18]	
CHUNG	1	159	0	75	0.1%	1.43 [0.06, 34.57]	
YAMASHITA	0	260	0	125		Not estimable	
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Not estimable	
ARISTOTLE	308	9120	344	9081	35.7%	0.89 [0.77, 1.04]	
NCT00973245 (R1)	0	75	0	27		Not estimable	
NCT00973323 (R2)	0	50	0	26		Not estimable	
J-ROCKET-AF	6	637	2	637	0.2%	3.00 [0.61, 14.81]	
ROCKET-AF	170	7061	193	7082	19.9%	0.88 [0.72, 1.08]	
Total (95% CI)		30584		23531	100.0%	0.89 [0.82, 0.98]	
Total events	1054		858				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.36$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.80$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 2.50$ ($P = 0.01$)							



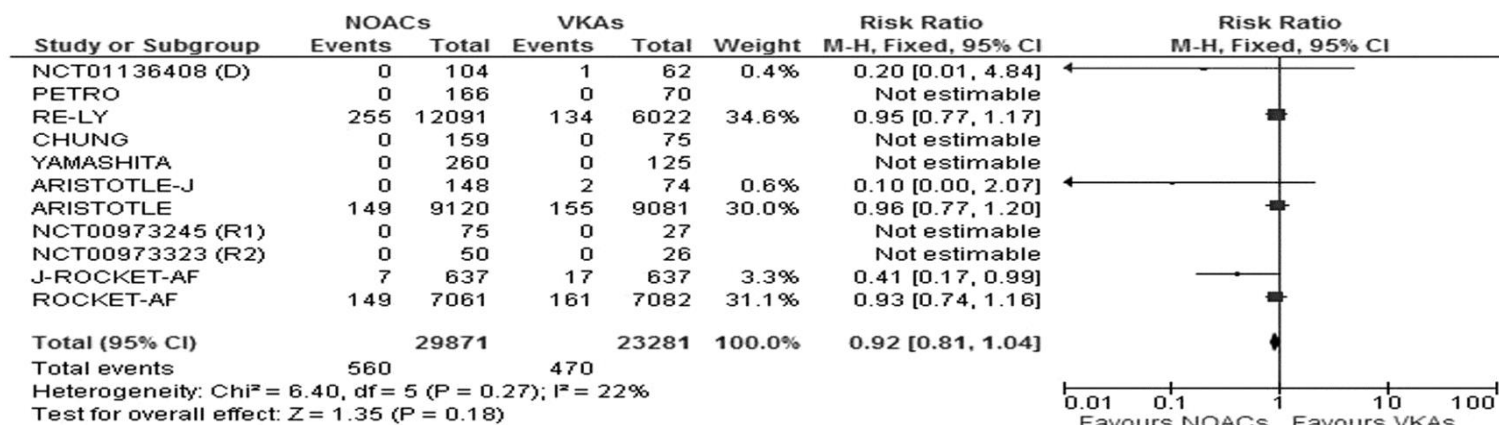
Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012 ; 126(20):2381-91

EVIDENCIAS DE LOS NACOS

A Stroke or Systemic Embolism



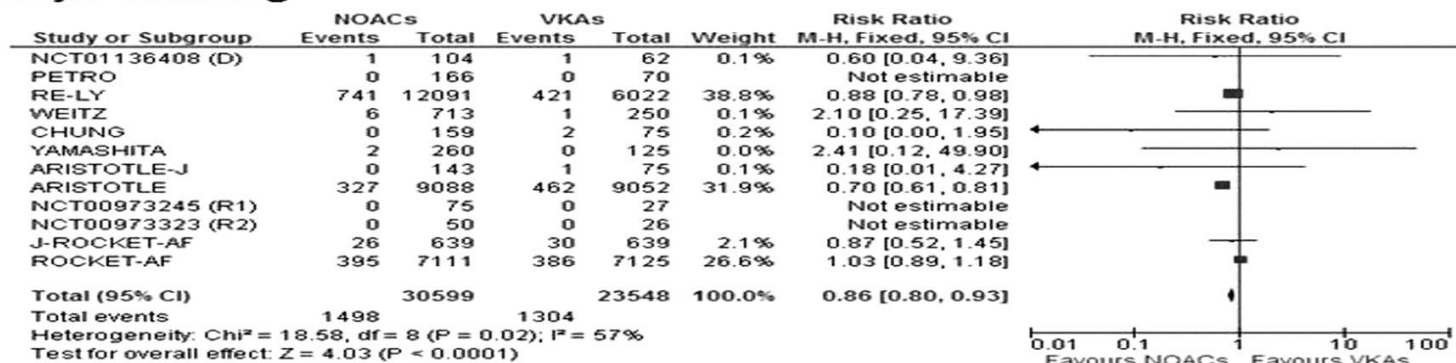
B Ischemic stroke



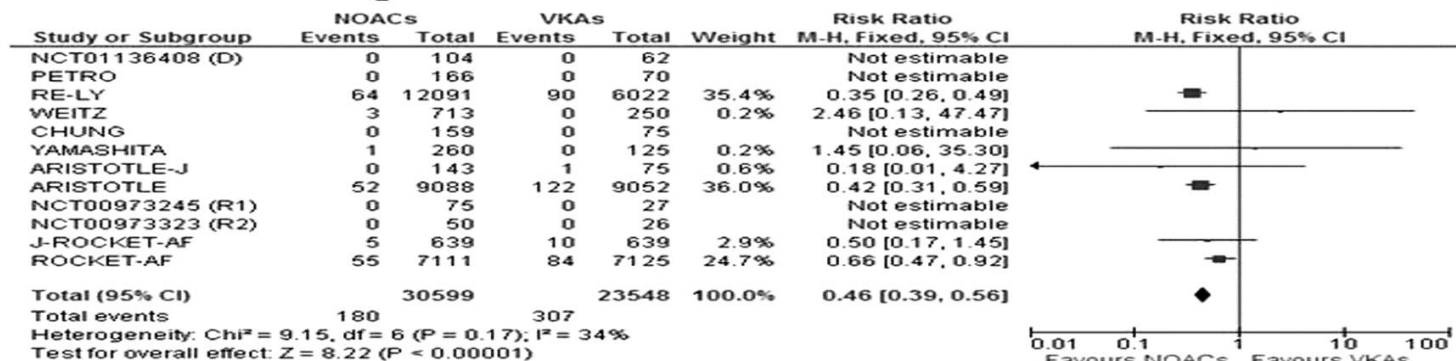
Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012 ; 126(20):2381-91

EVIDENCIAS DE LOS NACOS

A Major bleeding



B Intracranial bleeding

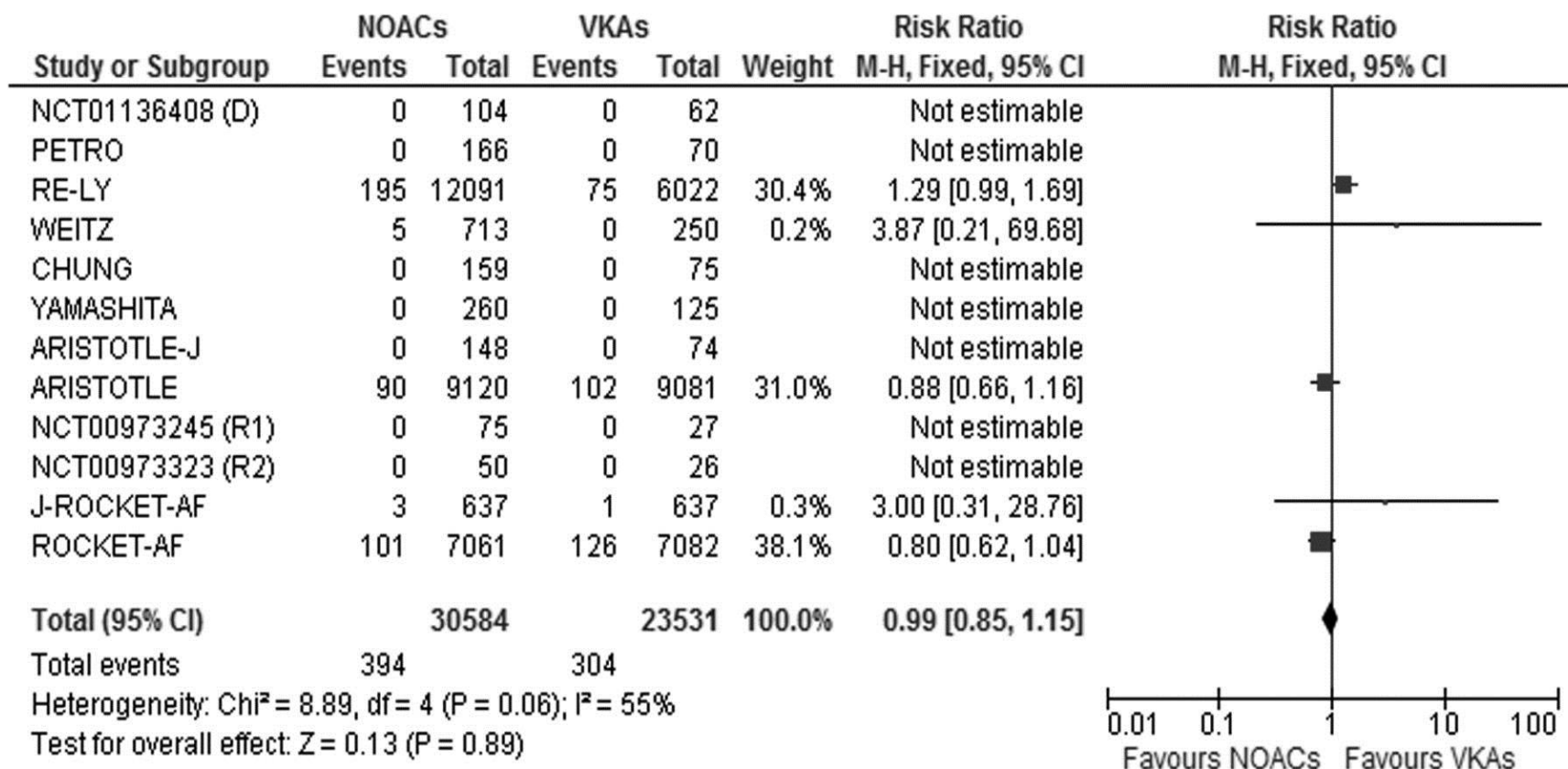


Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012 ; 126(20):2381-91



EVIDENCIAS DE LOS NACOS

IAM



Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012 ; 126(20):2381-91

EVIDENCIAS DE LOS NACOS

Los nuevos anticoagulantes orales se asociaron a una disminución de la mortalidad global (RR 0,89; IC 95%: 0,83-0,96), de la mortalidad cardiovascular (RR 0,89; IC 95%: 0,82-0,98) y del combinado ictus / embolia sistémica (RR 0,77; IC 95%: 0,70-0,86).

Además, se observó una tendencia a la reducción de la tasa de sangrados mayores (RR 0,86; IC 95%: 0,72-1,02), con una reducción significativa del sangrado intracraneal (RR 0,46; IC 95%: 0,39-0,56).

No se objetivaron diferencias significativas en cuanto al número de infartos de miocardio en cada grupo.

A la vista de los resultados obtenidos, los nuevos anticoagulantes orales globalmente presentan un beneficio clínico neto positivo con respecto a los clásicos antagonistas de la vitamina K.



Nacos en vida real: Dabigatrán

En un análisis observacional de una cohorte de pacientes mayores diferenciados por sus características demográficas y antecedentes más relevantes, durante un periodo de tiempo de poco más de 2 años.

En total, más de 134.414 pacientes se incluyeron en este análisis, de los cuales 2.715 presentaron al menos un evento.

Al comparar la incidencia de eventos de dabigatran con respecto a warfarina, se obtuvo una reducción significativa de ictus isquémico y hemorrágico, así como de mortalidad global.

Sin embargo, el sangrado digestivo fue significativamente mayor con dabigatran (aunque levemente) y con un efecto clínico neto nulo sobre la incidencia de infarto de miocardio.

En el subgrupo de pacientes tratados con dabigatran 75 mg (dosis aprobada para fibrilación auricular en EEUU), no se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los anteriores ítems, salvo en la hemorragia intracraneal donde dabigatran a esa dosis también disminuyó la incidencia de dicha complicación.





Nacos en vida real: Dabigatrán

Tras estos resultados, podemos afirmar que en la práctica clínica “real”, dabigatrán mantiene los resultados ya conocidos del ensayo clínico “RELY”, sobre todo en pacientes ancianos. Los hallazgos fueron más evidentes a mayor dosis de dabigatran.

Con este estudio, podemos estar tranquilos a la hora de utilizar el dabigatrán , puesto que los efectos que buscamos con este fármaco y que se obtuvieron en los ensayos clínicos son aplicables al mundo real.

Nacos en vida real :Rivaroxabán

Caracterización de hemorragias graves en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Un estudio de farmacovigilancia llevado a cabo en 27.467 pacientes que tomaban rivaroxaban

Entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2014, se solicitaron las historias clínicas electrónicas del Departamento de Defensa de EE. UU. con el objetivo de describir la incidencia y la demografía de las hemorragias graves (HG). Los casos de HG fueron constatados empleando un algoritmo de Cunningham validado (2011), que en términos generales resultó consistente con la definición de HG empleada en el estudio ROCKET AF, aunque no idéntico, ya que se apoyaba en historias clínicas electrónicas identificadas retrospectivamente



Nacos en vida real: Rivaroxabán

- De un total de 27.467 pacientes en tratamiento con rivaroxaban, se registraron 496 acontecimientos de HG que afectaron a 478 pacientes, una incidencia de 2,86 por 100 personas-año (IC 95% 2,61–3,13)
- Entre los pacientes con HG, un 63,2% estaba tomando dosis de 20 mg, un 32,2% dosis de 15 mg y un 4,6% dosis de 10 mg de rivaroxaban.



Nacos en vida real:Rivaroxabán

- Las hemorragias graves más frecuentes fueron gastrointestinales (88,5%) o intracraneales (7,5%)
- Pese a que el 46,7% de los pacientes con HG recibieron una transfusión, ninguno de ellos presentaba evidencias suficientes de haber recibido ningún tipo de factor de coagulación
- 14 pacientes fallecieron durante la hospitalización motivada por la HG, lo que resulta en una tasa de incidencia de hemorragia con desenlace mortal de 0,08 por 100 personas-año (IC 95% 0,05–0,14)



Nacos en vida real: Rivaroxabán

Tras estos resultados, en la práctica clínica “real”, el rivaroxabán mantiene o mejora los resultados ya conocidos del ensayo clínico “ROCKET AF”.

Con este estudio, los médicos que utilizamos rivaroxabán podemos estar tranquilos a la hora de utilizarlo, puesto que los efectos que buscamos con este fármaco y que se obtuvieron en los ensayos clínicos son en seguridad igual o mejores en el mundo real.



CONTROVERSIAS: Cuando anticoagular?

Se mantiene la incertidumbre sobre el riesgo real de ictus en los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ y esto se traduce en la falta de unanimidad en las recomendaciones sobre el tratamiento adecuado en este grupo de pacientes.

En las guías europeas recomiendan anticoagulación para los pacientes con FA y $CHA_2DS_2-VASc = 1$ (salvo mujeres sin otro factor de riesgo).

Las Americanas no "se mojan" (anticoagulación, aspirina o nada; individualizando la decisión).

Las Canadienses han elaborado un algoritmo propio en la que la decisión depende del factor de riesgo (anticoagulación para los mayores de 65 años, diabéticos, hipertensos o con insuficiencia cardíaca, aspirina para los que tienen arteriopatía coronaria o periférica y ningún tratamiento antitrombótico para las mujeres).





CONTROVERSIAS: Cuando anticoagular?

Se mantiene la incertidumbre sobre el riesgo real de ictus en los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$.

- Registro Danés de 39.400 pacientes. Riesgo tromboembólico es realmente bajo en los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ (incluyendo a las mujeres sin otro factor de riesgo). En lo que se refiere a los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ (más allá del sexo) sin tratamiento antitrombótico, la incidencia de ictus mostrada en este trabajo (1,55%/año) es inferior a la del registro danés previo (2,01%/año), o superior al registro que validó el score CHA_2DS_2-VASc (1,3%/año). Es dudoso?
- Registro Taiwán de 186.570 pacientes (>2,5%/año), que evaluaron poblaciones similares. A favor!
- Sin embargo, otros registro publicado recientemente en población sueca con 140.420 pacientes (<0,7%/año). En contra!

J Am Coll Cardiol. 2015;65(14):1385-1394.

J Am Coll Cardiol. 2015;65(3):225-232.

J Am Coll Cardiol. 2015; 65:(7): 643-644



CONTROVERSIAS: Cuando anticoagular?

Se mantiene la incertidumbre sobre el riesgo real de ictus en los pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ y por ello:

Nuevos registros prospectivos, internacionales de gran tamaño (como el GLORIA-AF o el GARFIELD) podrán estimar con mayor precisión el riesgo real de ictus asociado a cada puntuación del score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$.

En todo caso, serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el beneficio neto del tratamiento anticoagulante en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ para aclarar definitivamente esta cuestión.



El mito del INR estable y la WARFARINA



The Myth of the Stable INR Patient: Results from Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry



Sean D. Pokorney^{1,2}, DaJuanicia N. Holmes², Laine Thomas², Gregg C. Fonarow³, Peter R. Kowey⁴, Paul Chang⁵, Daniel E. Singer⁶, Jack Ansell⁷, Rosalia G. Blanco², Bernard Gersh⁸, Kenneth W. Mahaffey⁹, Elaine M. Hylek¹⁰, Alan S. Go¹¹, Jonathan P. Piccini^{1,2}, Eric D. Peterson^{1,2} for the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators

¹Duke University Medical Center, Durham, NC; ²Duke Clinical Research Institute, Durham, NC; ³UCLA Division of Cardiology, Los Angeles, CA; ⁴Lankenau Institute for Medical Research, Wynnewood, PA; ⁵Janssen Scientific Affairs, Raritan, NJ; ⁶Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁷Lenox Hill Hospital, New York, NY; ⁸Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁹Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA; ¹⁰Boston University School of Medicine, Boston, MA; ¹¹Kaiser Permanente, Oakland, CA

BACKGROUND

- Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and AF hospitalizations are increasing
- Incidence of stroke in non-valvular AF is 4% per year
- Oral anticoagulation reduces stroke by 65-80% but increases bleeding
- Clinical benefit of warfarin is associated with international normalized ratio (INR) of 2.0-3.0
- Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have similar to improved safety and efficacy with no monitoring
- Switching warfarin patients to NOACs is debated, especially in patients with stable INRs
- Objective: explore INR variation and evaluate association between historical and future INR values

METHODS

- ORBIT-AF is a US national registry of outpatients with AF
- Eligible patients: 18+ years, non-reversible AF on ECG, and capable of 2 years of follow-up
- Analyzed INR values for warfarin patients with at least 9 INR measurements over 18 months
- A 6-month period with at least 3 INR values was used to measure "stability"
- "Stability" is ≥ 80% INR values 2.0-3.0
- 6 INR values over the subsequent 12 months were required for patients to be included
- 3,749 patients from 144 sites were included in this analysis
- Primary endpoint was the number of INR values outside of 2.0-3.0 range
- Sensitivity analysis based on number of INR values well out of range (INR < 1.5 or INR > 4.0)

Baseline Characteristics of Patients Based on Stability of INR Values over 6 Months

Variable	Overall N=3,749	"Stable Patients" N=988	"Unstable Patients" N=2,781	p-value "Stable" vs "Unstable"
Age, Mean (SD)	75 (9)	75 (9)	75 (10)	0.36
Female	1598 (43%)	399 (41%)	1199 (43%)	0.30
White	3408 (91%)	897 (93%)	2511 (90%)	0.22
College Education	1120 (30%)	317 (33%)	803 (29%)	0.013
Medicare	2689 (72%)	705 (73%)	1984 (71%)	0.72
Years on warfarin at baseline, Median (25 th , 75 th)	3.9 (1.5, 7.5)	4.4 (1.7, 8.0)	3.8 (1.4, 7.4)	0.003
Anemia	730 (19%)	184 (17%)	566 (20%)	0.021
Frailty	183 (5%)	35 (4%)	148 (5%)	0.034
COPD	640 (17%)	115 (12%)	525 (19%)	<0.001
Hypertension	3251 (87%)	829 (86%)	2422 (87%)	0.25
Diabetes	1128 (30%)	247 (26%)	881 (32%)	<0.001
Chronic Kidney Disease	1388 (38%)	321 (33%)	1047 (38%)	0.023
GI Bleed	310 (8%)	89 (7%)	241 (9%)	0.13
Obstructive Sleep Apnea	701 (19%)	149 (15%)	552 (20%)	0.002
Peripheral Vascular Disease	548 (15%)	110 (11%)	438 (16%)	0.001
Prior Cerebrovascular Event	678 (18%)	141 (15%)	535 (19%)	0.001
Heart Failure	1386 (37%)	284 (29%)	1102 (40%)	<0.001
Anticoagulation Clinic	1940 (52%)	505 (52%)	1435 (52%)	0.78
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, Mean (SD)	4.2 (1.8)	4.0 (1.5)	4.3 (1.8)	<0.001
ATRIA Bleeding Score, Mean (SD)	2.8 (1.9)	2.8 (1.8)	2.9 (1.9)	0.57

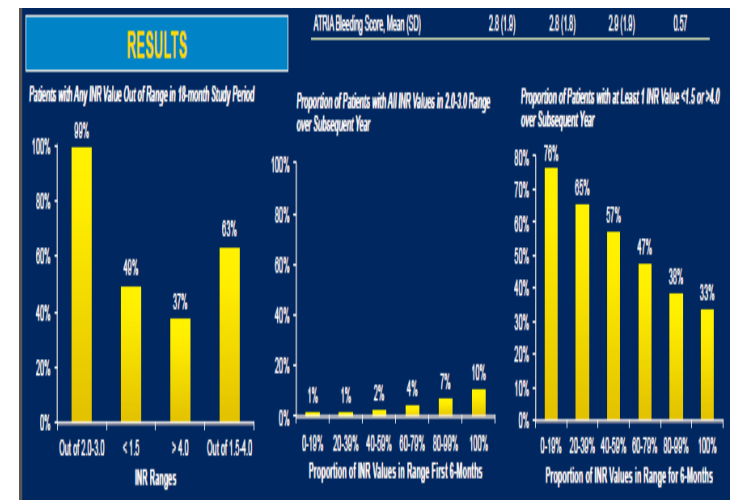




El mito del INR estable y la WARFARINA

RESULTADOS

- Sólo 1 de cada 4 pacientes en tratamiento con warfarina tenía valores de INR estable con un 80% o más de los valores de INR en rango terapéutico durante un periodo de 6 meses
- De estos pacientes, el 92% tenía al menos 1 valor de INR fuera del intervalo terapéutico durante el año siguiente.
- Entre los pacientes con INR estables durante los primeros 6 meses, más de 1 de cada 3 pasó a tener al menos 1 valor de INR fuera de rango $<1,5$ o >4 durante el año siguiente.
- En conclusión pocos pacientes tratados con warfarina tienen valores de INR muy estables, y un éxito inicial no predice estabilidad futura.



PODEMOS PREDECIR EL TRT?

- **ESTUDIO AFFIRM : (Identifico factores que incrementaban el riesgo de complicaciones con AVK.)**
 - Sexo femenino.
 - Edad < 60 años.
 - Antecedentes médicos con más de dos comorbilidades: HTA, diabetes mellitus, cardiopatía/IAM, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca, ACV previo, patología respiratoria, hepática o renal.
 - Tratamiento con amiodarona.
 - Tabaquismo.
 - Razas no caucásicas.

Apostolakis et al. Chest. 2013; 144:155-63.





PODEMOS PREDECIR EL TRT?

SCORE SAME-TT2-R2

- Sexo femenino. 1 punto
- Edad < 60 años. 1 punto
- Historial médico: 1 punto (Antecedentes médicos con mas de dos comorbilidades: HTA, diabetes mellitus, cardiopatía/IAM, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca, ACV previo, patología respiratoria, hepática o renal.)
- Tratamientos que interaccionan con acenocumarol: 1 punto
- Tabaquismo: 2 puntos
- Razas no caucásicas: 2 puntos

PODEMOS PREDECIR EL TRT?

- **Escala simple: SCORE SAME-TT2R2. (Validado en diversos estudios).**
 - SAME-TT2-R2 de 0-1 : Buen control de INR . AVK.
 - SAME-TT2R2 de 2: Riesgo intermedio de mal control. AVK. (Control estricto)
 - SAME.TT2-R2 > 2: Alto riesgo de mal control. Debe de plantearse los NACOS. (En FA no valvular mayor riesgo de ictus /TE , hemorragias mayores y mortalidad)



