

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



16-17 de Abril de 2015  
Hotel Holiday Inn-Madrid



**José Pérez Silvestre**  
Unidad Insuficiencia Cardíaca Paciente Crónico y Edad Avanzada  
Consortio Hospital General Universitario Valencia

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## PACIENTE

VARÓN 78 AÑOS DE MADRUGADA SE DESPIERTA

- Disartria
- Agitación, Desorientación
- Disnea
- Diaforesis
- Náuseas, Vómito Alimenticio



# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## PACIENTE

### ANTECEDENTES PERSONALES

- Ex-fumador hace 20 años
- Hipertensión arterial. Diabetes mellitus tipo 2. Dislipemia.
- Cardiopatía Isquémica; Insuficiencia Cardíaca Secundaria
- Fibrilación Auricular Permanente No Valvular
- Prostatectomía por Hiperplasia Benigna Próstata



TRATAMIENTO: **METFORMINA, VILDAGLIPTINA, ATORVASTATINA, A.A.S. 300MG**

## ¿QUÉ NOS HA LLAMADO LA ATENCIÓN?

- a) Presenta una fibrilación auricular, pero está bien antiagregado. Es un anciano, tienen riesgo de caídas.
- b) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA2D2S-VASc 6, y debería estar anticoagulado.
- c) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA2D2S-VASc 6, y un HAS-BLED 2 (riesgo moderado de hemorragia). Debería estar anticoagulado porque el HAS-BLED no es una contraindicación.
- d) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA2D2S-VASc 6, y un HAS-BLED 4 (alto riesgo de hemorragia), por lo que está bien antiagregado por el riesgo alto de sangrado.



## ¿QUÉ NOS HA LLAMADO LA ATENCIÓN?

- a) Presenta una fibrilación auricular, pero está bien antiagregado. Es un anciano, tienen riesgo de caídas.
- b) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASc 6, y debería estar anticoagulado.
- c) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASc 6, y un HAS-BLED 2 (riesgo moderado de hemorragia). Debería estar anticoagulado porque el HAS-BLED no es una contraindicación.**
- d) Presenta una fibrilación auricular, es un paciente de alto riesgo CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASc 6, y un HAS-BLED 4 (alto riesgo de hemorragia), por lo que está bien antiagregado por el riesgo alto de sangrado.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ¿ANTICOAGULAMOS?

### Definition and Scores for CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Score

#### CHADS<sub>2</sub> acronym

Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥75 y	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Maximum Score	6

#### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acronym

Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥75 y	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Age 65–74 y	1
Sex category (i.e., female sex)	1
Maximum Score	9

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2

Máximo 9 puntos

INR: razón normalizada internacional.

\*«Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 μmol/l. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej., diátesis, anemia, etc. «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

Adaptado de Pisters et al<sup>60</sup>.

January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## Stroke Risk Stratification With the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores

	Adjusted stroke rate (% per y)
<b>CHADS<sub>2</sub> acronym*</b>	
0	1.9%
1	2.8%
2	4.0%
3	5.9%
4	8.5%
5	12.5%
6	18.2%
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acronym†</b>	
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.20%

January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS  
Atrial Fibrillation Guideline



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2012) **33**, 2719–2747  
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

**ESC GUIDELINES**

# 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

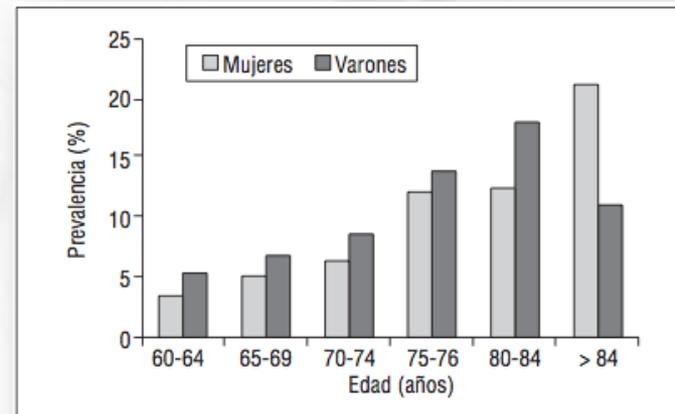
**An update of the 2010 ESC Guidelines for the management  
of atrial fibrillation**

**Developed with the special contribution of the European Heart  
Rhythm Association**

**Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)\*,  
Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK),  
Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany),  
Paulus Kirchhof (UK)**

# FIBRILACIÓN AURICULAR

- ✓ Arritmia más frecuente anciano
- ✓ Incidencia anual:
  - 6,7% en los menores de 60 años.
  - 36,2% en los mayores de 80 años.
- ✓ Mayor gravedad ictus, si es cardioembólico y mayor edad paciente
- ✓ Mayor mortalidad



**Figura 2** Prevalencia de la fibrilación auricular en personas de 60 o más años, por edad y género. Datos del estudio PREVIC-TUS<sup>11</sup>.

XVII Reunión  
Insuficiencia Cardíaca  
y Fibrilación Auricular



¿Algunas de las siguientes opciones es una contraindicación absoluta de anticoagular al paciente?

- a) Hipertensión arterial severa no controlable
- b) No presenta ninguna contraindicación absoluta
- c) Edad avanzada
- d) Alteraciones mentales
- e) c y d son verdaderas

XVII Reunión  
Insuficiencia Cardíaca  
y Fibrilación Auricular



¿Algunas de las siguientes opciones es una contraindicación absoluta de anticoagular al paciente?

a) Hipertensión arterial severa no controlable

**b) No presenta ninguna contraindicación absoluta**

c) Edad avanzada

d) Alteraciones mentales

e) c y d son verdaderas

## CONTRAINDICACIONES ANTICOAGULACIÓN

### ✓ Absolutas:

(no se debe anticoagular por el grave riesgo hemorrágico existente)

1. Diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas.
2. Procesos hemorrágicos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.).
3. Hipertensión arterial severa no controlable.
4. Retinopatía hemorrágica.
5. Aneurisma intracerebral.
6. Hemorragia intracraneal.
7. Hepatopatías y nefropatías graves.

### ✓ Relativas:

(anticoagulación va a depender, en cada paciente, de la balanza entre el riesgo tromboembólico y riesgo hemorrágico. Control más estricto)

1. Hepatopatía crónica.
2. Ulcus gastroduodenal activo.
3. Hernia de hiato.
4. Esteatorrea.
5. Alcoholismo.
6. Gestación.
- 7. Edad avanzada.**
8. Escaso nivel mental.
9. Pericarditis con derrame.
10. Alteraciones mentales, especialmente con tendencia al suicidio.

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN PRIMARIA STROKE

¿Cuál **NO** Sería Opción en Prevención Primaria De Ictus en Este Paciente?

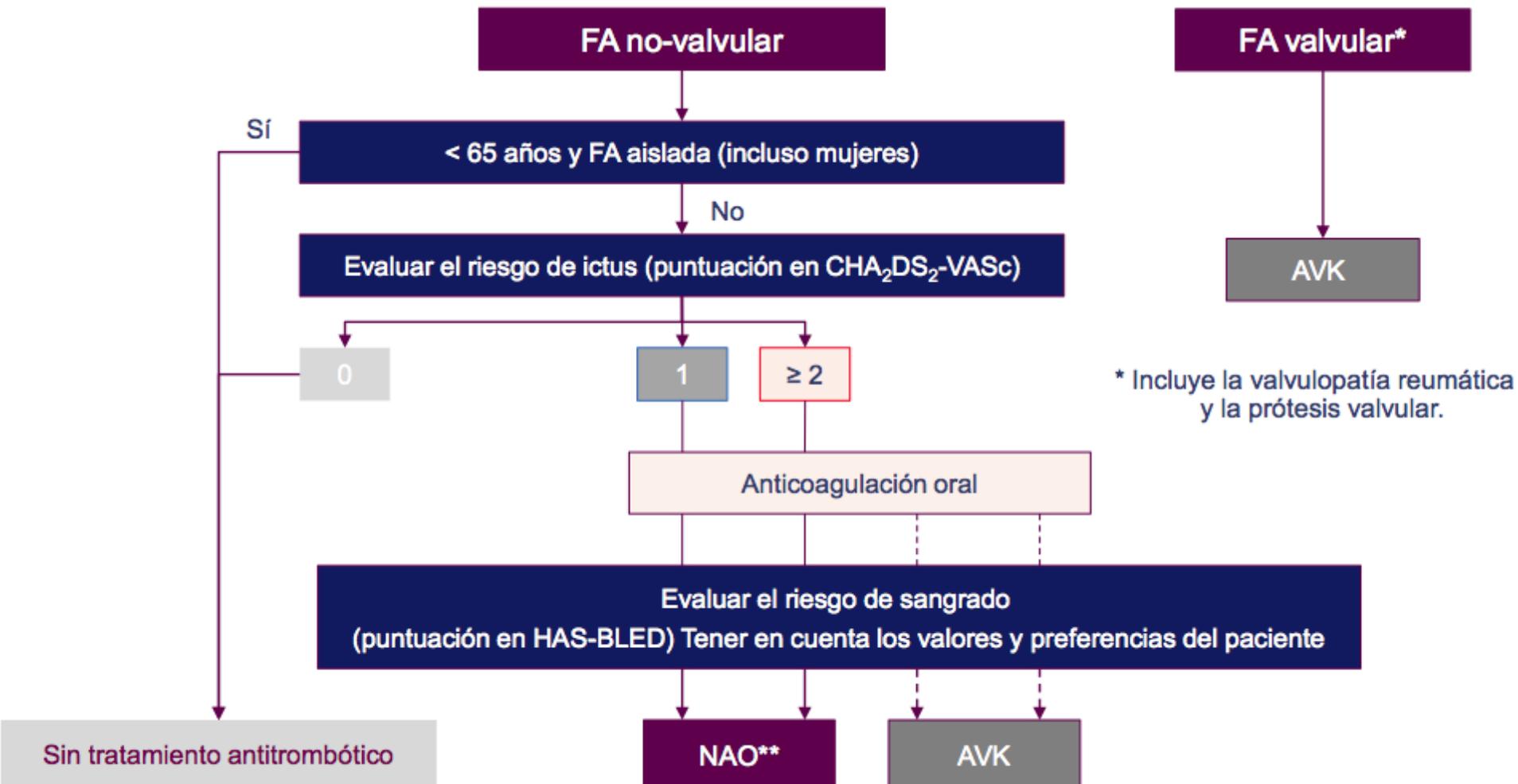
- a) Acenocumarol
- b) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) AAS 100 mg un comprimido al día vía oral

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN PRIMARIA STROKE

¿Cuál **NO** Sería Opción en Prevención Primaria De Ictus en Este Paciente?

- a) Acenocumarol
- b) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) **AAS 100 mg un comprimido al día vía oral**

## RECOMENDACIONES ESC 2012



# XVII Reunión

## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



**Tabla 3. Recomendaciones para la elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo tromboembólico**

CHADS <sub>2</sub>	Guías de Práctica Clínica			
	ACCF/AHA/HRS (11)	ACCP (10)	CCS (12)	ESC (1)
0	AAS	Ninguno (AAS en caso de elegir la terapia antitrombótica)	1) Ninguno (sin factores de riesgo adicionales) 2) AAS (mujeres o enfermedad vascular) 3) ACO (≥65 años o mujeres con enfermedad vascular)	En función de la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc: - 0: ninguno (o AAS) - 1: ACO (o AAS) - ≥2: ACO
1	AAS o ACO	ACO	ACO (o AAS)	
≥2	ACO	ACO	ACO	ACO

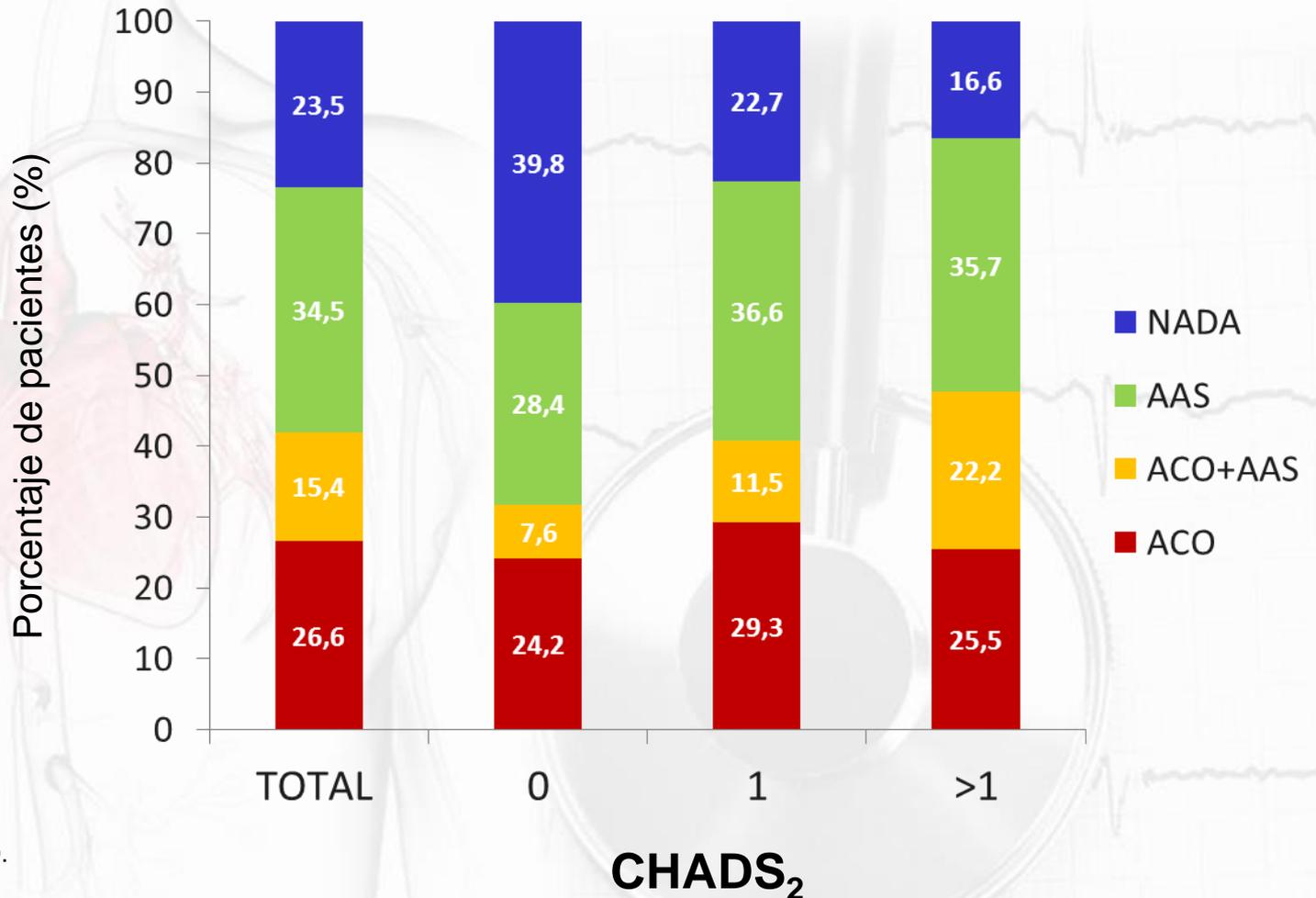
ACCF / AHA / HRS: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society; ACCP: American College of Chest Physician; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ESC: European Society of Cardiology; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



USA. 2009  
n: 1290

## USO ANTITROMBÓTICOS SEGÚN RIESGO DE ICTUS US NATIONAL HEALTH AND WELLNESS SURVEY

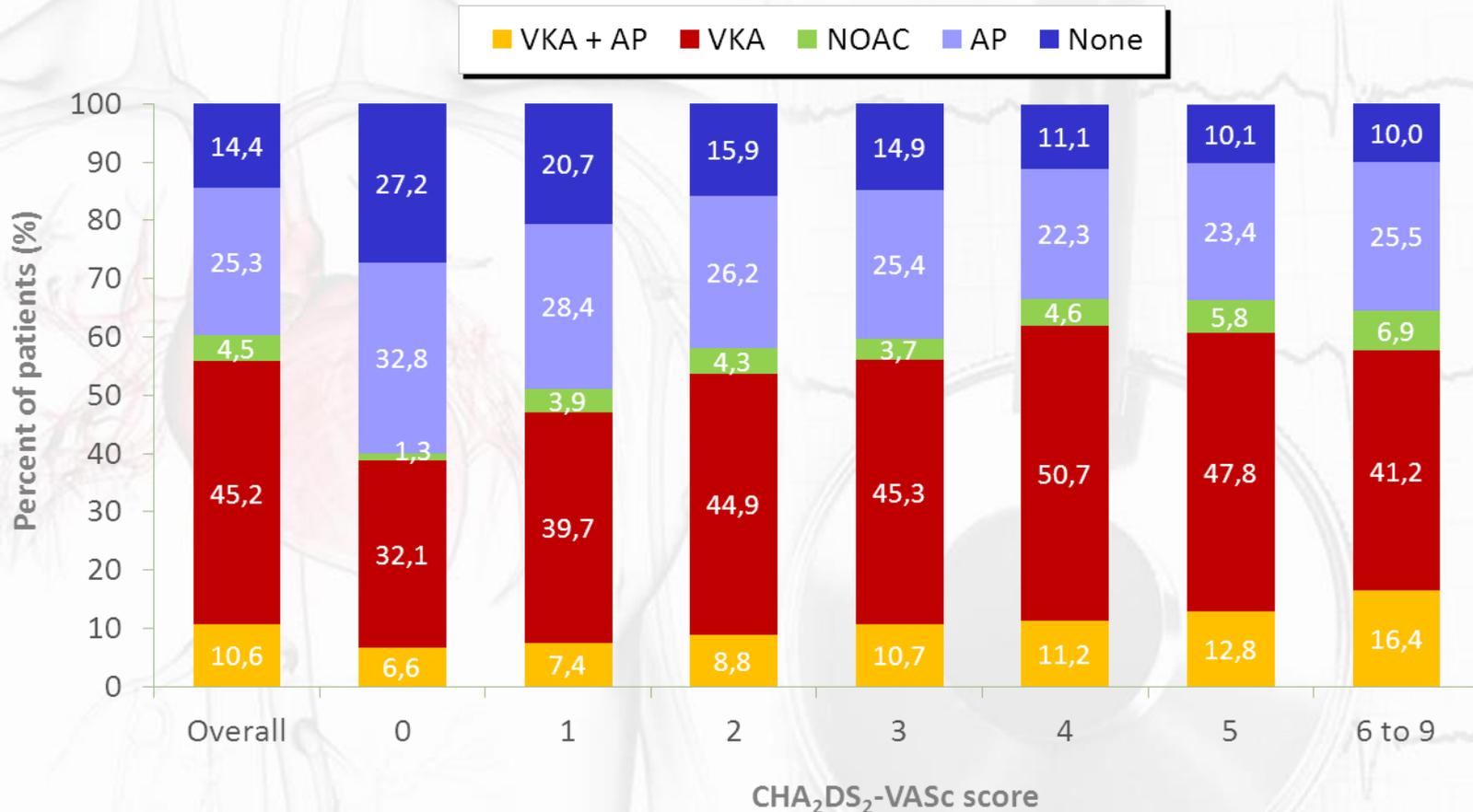


# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

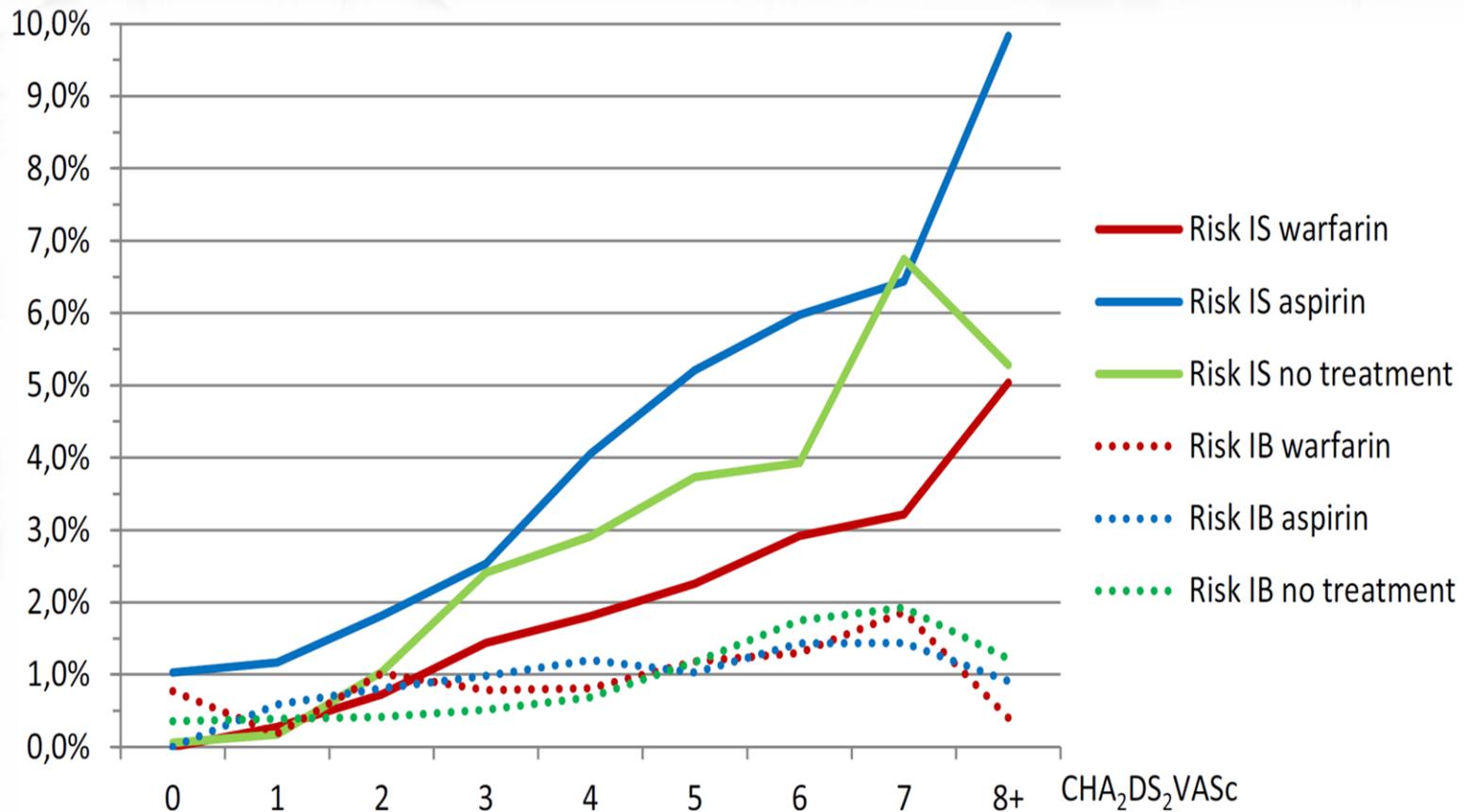


19 países (4 continentes; no África)  
n: 10614 FANV  
diciembre 2009-octubre 2011

## USO DE ANTITROMBÓTICOS SEGÚN RIESGO DE ICTUS REGISTRO GARFIELD



## EVENTOS CEREBRALES SEGÚN TRATAMIENTO Y RIESGO DE ICTUS EN LA COHORTE DE ESTOCOLMO



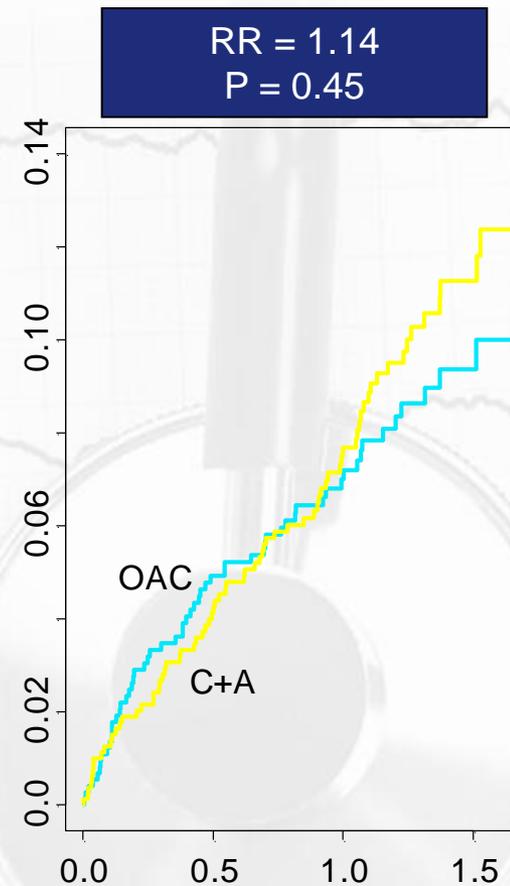
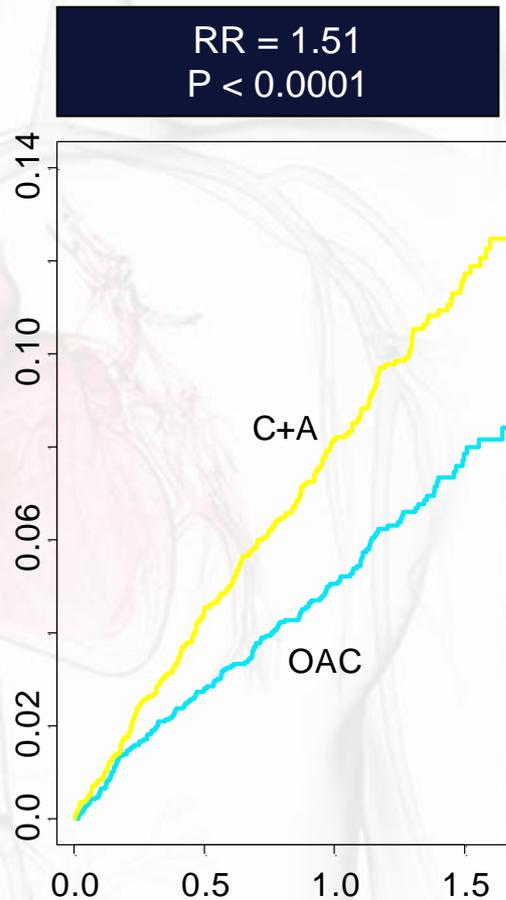
# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ACTIVE: W PRIMARY OUTCOME + MAJOR BLEEDING

C+A

WARFARINA



# AVERROES

Media del seguimiento: 1,1 años

n = 5.599

Duración determinada  
por el evento clínico

## ► Población de pacientes

- Pacientes  $\geq 50$  años con FANV y  $\geq 1$  factores de riesgo de ictus
- No tratados con un AVK (considerados inapropiados para el tratamiento)

Aleatorizado,  
doble ciego  
y con doble  
enmascaramiento

Apixaban 5,0 mg cada 12 h  
(2,5 mg cada 12 h en determinados  
pacientes\* [6,4%])

AAS 81 a 324 mg cada 24 h\*\*

► El objetivo principal del ensayo fue determinar la superioridad de apixaban frente a AAS en la prevención del ictus y de la embolia sistémica (variable compuesta)

- Criterio principal de valoración de la eficacia: ictus o embolia sistémica
- Criterio principal de valoración de la seguridad: sangrado mayor

\*Pacientes que cumplían  $\geq 2$  de los siguientes criterios: edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  kg o creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/l).

\*\*La selección de la dosis de AAS de 81, 162, 243 o 324 mg se confió al criterio del investigador. En el 91% de los pacientes la dosis era de 81 mg (64%) o de 162 mg (27%) en el momento de la asignación aleatoria.

1.Ficha Técnica de apixaban.

2.Connolly *et al.* *N Engl J Med* 2011;364:806-817.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



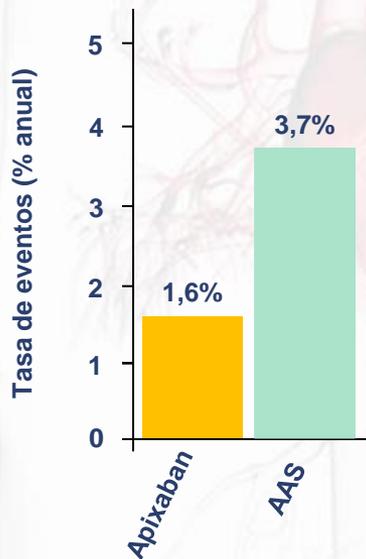
## AVERROES: PRINCIPALES MOTIVOS DE QUE LOS PACIENTES SE CONSIDEREN INAPROPIADOS PARA EL TRATAMIENTO CON AVK

	Apixaban (n = 2.808)	AAS (n = 2.791)
Se considera imposible o poco probable determinar el INR con la periodicidad necesaria	43%	43%
El paciente rechaza el tratamiento con AVK	38%	37%
La puntuación del paciente en CHADS <sub>2</sub> es de 1 y el médico no recomienda el uso de un AVK	21%	22%
Se estima que no será posible mantener el INR dentro del rango terapéutico	17%	17%
Se cuestiona la capacidad del paciente para tomar el AVK según las instrucciones del médico	16%	15%
Rechazo del paciente al tratamiento con AVK como único motivo de inadecuación	15%	14%
Puntuación de 1 en CHADS <sub>2</sub> como único motivo de la inadecuación para el tratamiento con AVK	11%	12%
Dificultad previsible para contactar con el paciente en caso de necesitar un ajuste urgente de la dosis del AVK	11%	12%
Varios motivos	51%	52%

## AVERROES: RESULTADOS EN EL ANÁLISIS DE LA EFICACIA

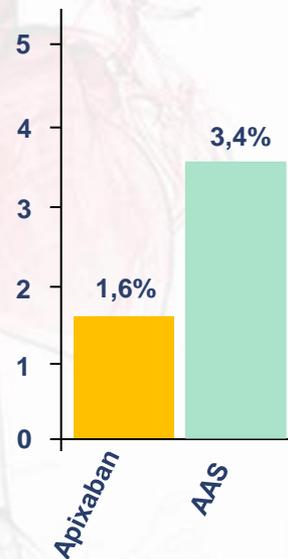
### Ictus o embolia sistémica (criterio principal de eficacia)

HR = 0,45  
IC del 95%: 0,32 a 0,62  
 $p < 0,001$



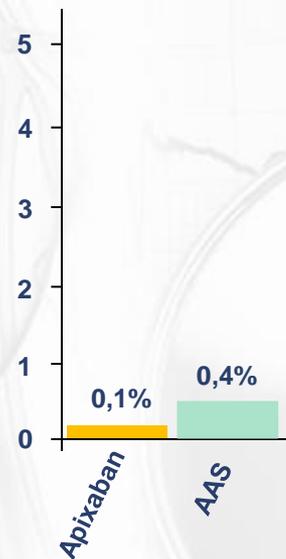
### Ictus

HR = 0,46  
IC del 95%: 0,33 a 0,65  
 $p < 0,001$



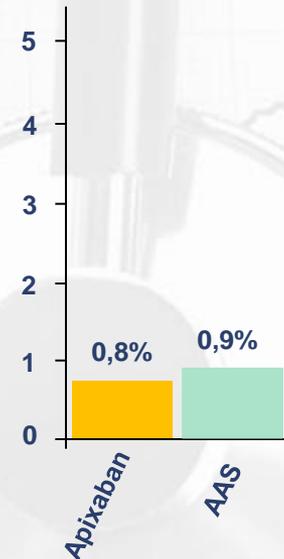
### Embolia sistémica

HR = 0,15  
IC del 95%: 0,03 a 0,68  
 $p = 0,01$



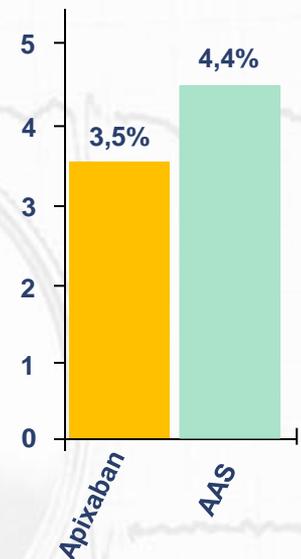
### Infarto de miocardio

HR = 0,86  
IC del 95%: 0,50 a 1,48  
 $p = 0,59$



### Muerte por cualquier causa

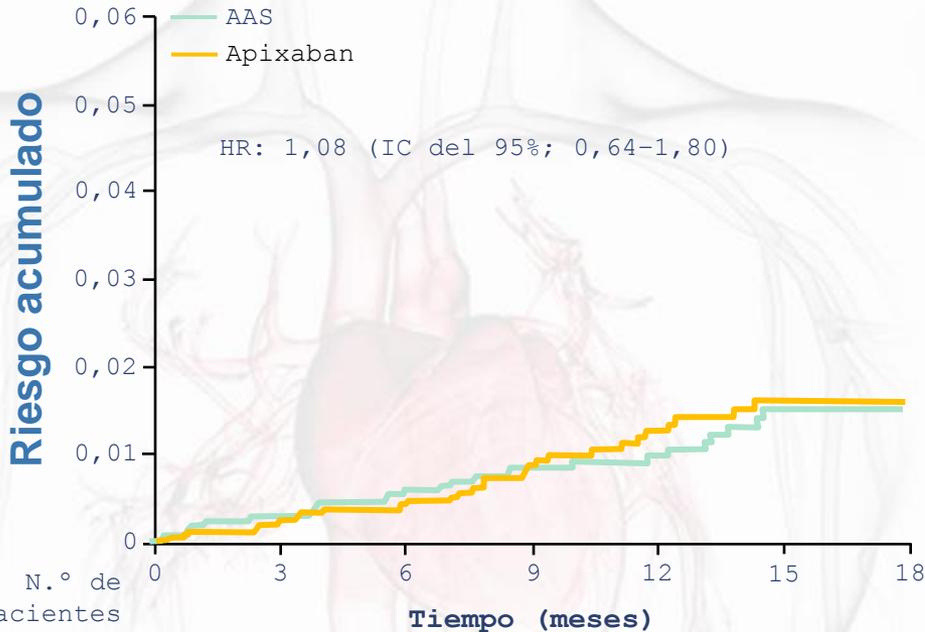
HR = 0,79  
IC del 95%: 0,62 a 1,02  
 $p = 0,07$



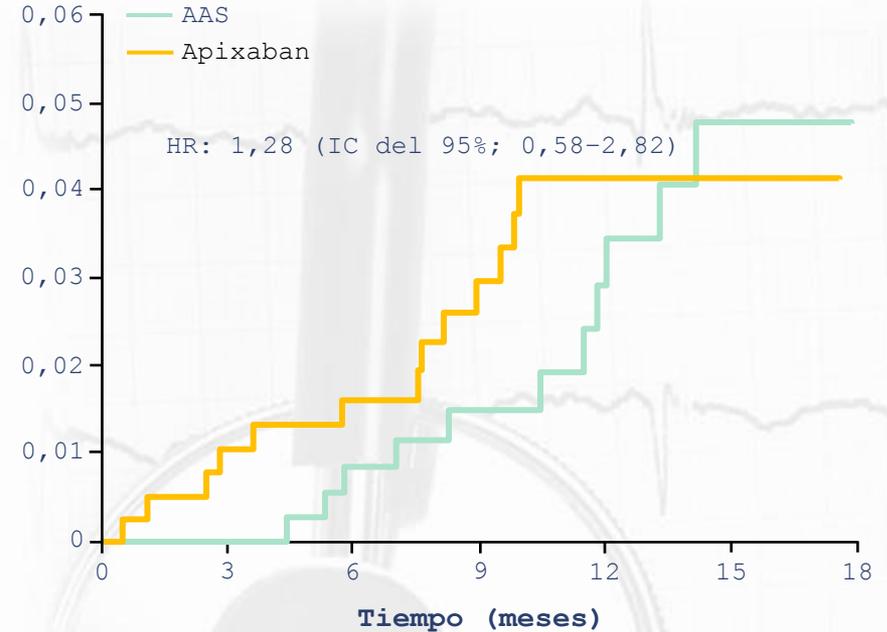
# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## SIN ICTUS O AIT PREVIOS



## CON ICTUS O AIT PREVIOS



N.º de pacientes con riesgo	Tiempo (meses)													
	0	3	6	9	12	15	18	0	3	6	9	12	15	18
AAS	2.415	2.367	2.207	1.851	1.379	940	567	374	369	341	288	191	130	74
Apixaban	2.417	2.381	2.221	1.838	1.336	935	550	390	377	344	281	184	116	69

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN PRIMARIA STROKE

¿Cuáles Serían Opciones en Prevención Primaria De Ictus en Este Paciente?

- a) Edoxaban 60 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- b) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) Todas son ciertas

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN STROKE

¿Cuáles Serían Opciones en Prevención Primaria  
De Ictus en Este Paciente?

- a) Edoxaban 60 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- b) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) Todas son ciertas**

# XVII Reunión

## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



	RE-LY <sup>5</sup>	ROCKET-AF <sup>6</sup>	ARISTOTLE <sup>7</sup>	ENGAGE-AF <sup>8</sup>
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Drug target	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Renal clearance	~80%	~35%	~25%	~50%
Drug dosing	150 mg twice a day; 110 mg twice a day	20 mg once a day (15 mg for creatinine clearance <50 mL/min)	5 mg twice a day (2.5 mg when two of three following criteria are met: age ≥80 years, weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL [133 μmol/L])	60 mg once a day (30 mg for creatinine clearance 30–50 mL/min, weight ≤60 kg, or strong P-glycoprotein inhibitor)
Drug metabolism	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein
Mean CHADS score	2.1	3.5	2.1	2.8
Design	Open label (dabigatran vs warfarin)	Blinded	Blinded	Blinded

**Table 1: The four large trials comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation**

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



Reducción  
(INR de 2,0-3,0)

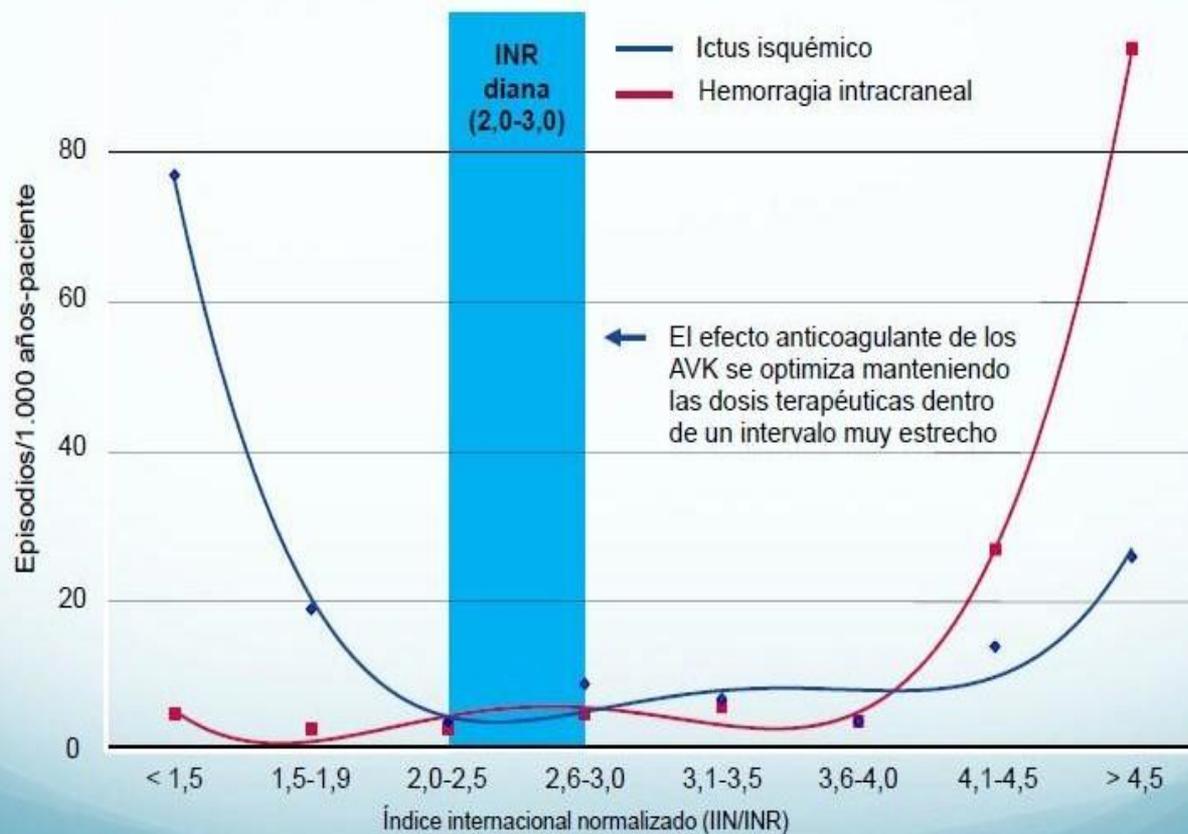
Amplia  
relación  
(variante)

Interacción  
y alimentos

Semivida  
inicio y

1. Weitz et al.
2. Camm et al.

## Intervalo terapéutico estrecho con antagonistas de la vitamina K



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

de uso:

perioperatoria  
)<sup>2</sup>

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



**Reducido rango terapéutico  
(INR de 2 a 3)<sup>1</sup>**

**Amplia variabilidad de la  
relación dosis-respuesta  
(variantes genéticas)<sup>1</sup>**

**Interacciones farmacológicas  
y alimentarias<sup>1</sup>**

**Semivida prolongada;  
inicio y fin de acción lentos<sup>1,2</sup>**



**Riesgo de ictus  
Riesgo de sangrado<sup>1</sup>**

**Escasa comodidad de uso:**

- ▶ **Control frecuente de la coagulación<sup>1</sup>**
- ▶ **Ajustes frecuentes de la dosis<sup>1</sup>**

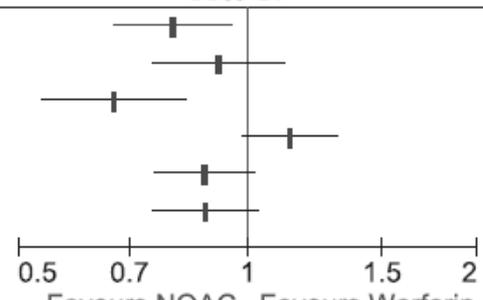
**Problemático en la  
anticoagulación perioperatoria  
(tratamiento-puente)<sup>2</sup>**

1. Weitz et al. *Eur J Haematol* 2010;85 (Suppl 72);1-28.

2. Camm et al. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.

# ACODS: COMPARACIÓN Y ANÁLISIS

## A. Primary Efficacy Outcome

Study or Subgroup	NOAC		Warfarin		Risk Ratio 95% CI	Risk Ratio 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Apixaban 5mg bid	212	9120	265	9081	0.80 [0.67, 0.95]	
Dabigatran 110mg bid	182	6015	199	6022	0.92 [0.75, 1.12]	
Dabigatran 150mg bid	134	6076	199	6022	0.67 [0.54, 0.83]	
Edoxaban 30mg daily	383	7034	337	7036	1.14 [0.99, 1.31]	
Edoxaban 60mg daily	296	7035	337	7036	0.88 [0.75, 1.02]	
Rivaroxaban 20mg daily	269	7081	306	7090	0.88 [0.75, 1.03]	

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials Dr Christian T Ruff Lancet [Volume 383, No. 9921](#), p955–962, 15 March 2014; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

# XVII Reunión

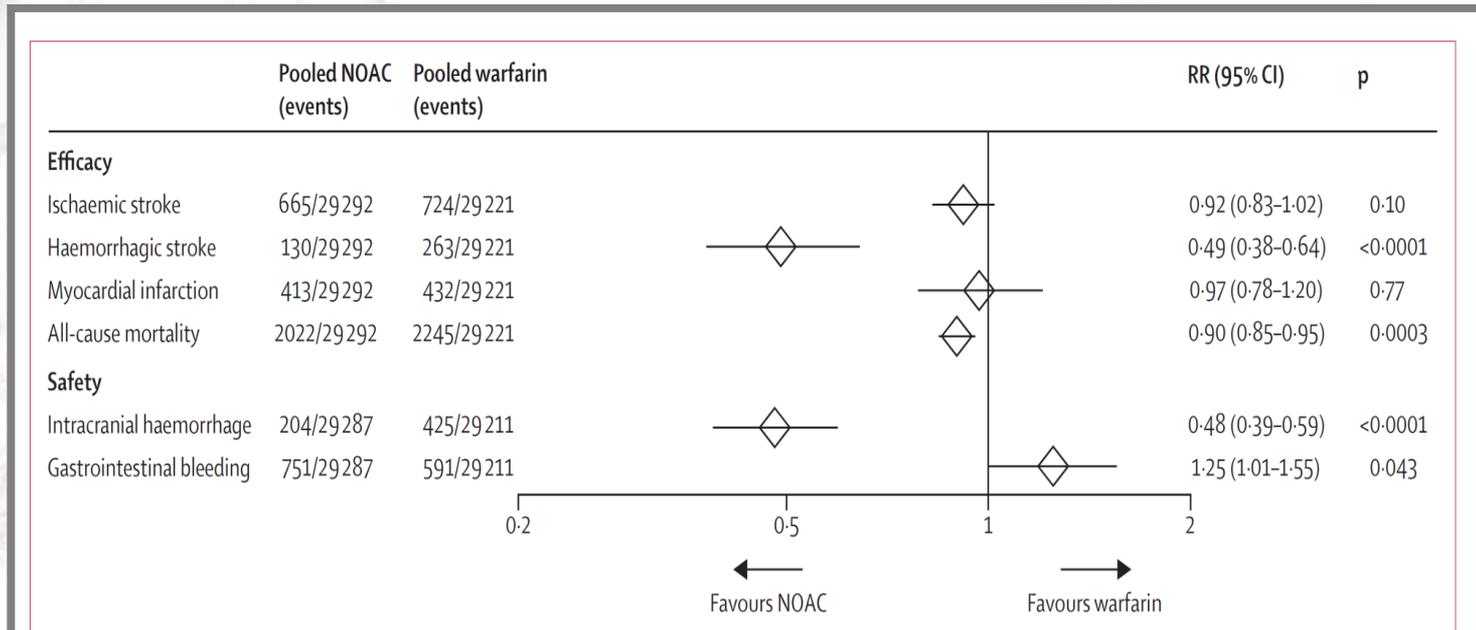
## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



**Tabla 15. Resultados de los estudios individuales para la variable ictus**

Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Dabigatrán 110 mg / 12 h (N=6.015)	Dabigatrán 150 mg / 12 h (N=6.076)	Warfarina (INR = 2-3) (N=6.022)	Dabigatrán 110 mg vs. warfarina		
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)	0,92 (0,74 a 1,13)	---	---
						Dabigatrán 150 mg vs. warfarina		
ROCKET AF (47)	14.143 SOT	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>A</sub> (IC 95%)
			Rivaroxabán 20 mg / 24 h (N=7.061)	Warfarina (INR = 2-3) (N=6.022)		0,83 (0,68 a 1,01)	---	---
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Apixabán 5 mg / 12 h (N=9.120)	Warfarina (INR = 2-3) (N=9.081)		0,79 (0,65 a 0,95)	-0,6% (-1,0% a - 0,1%)	175 (100 a 1.000)

## ANÁLISIS COMBINADO ACOS ACCIÓN DIRECTA VS WARAFRINA END-POINTS SECUNDARIOS



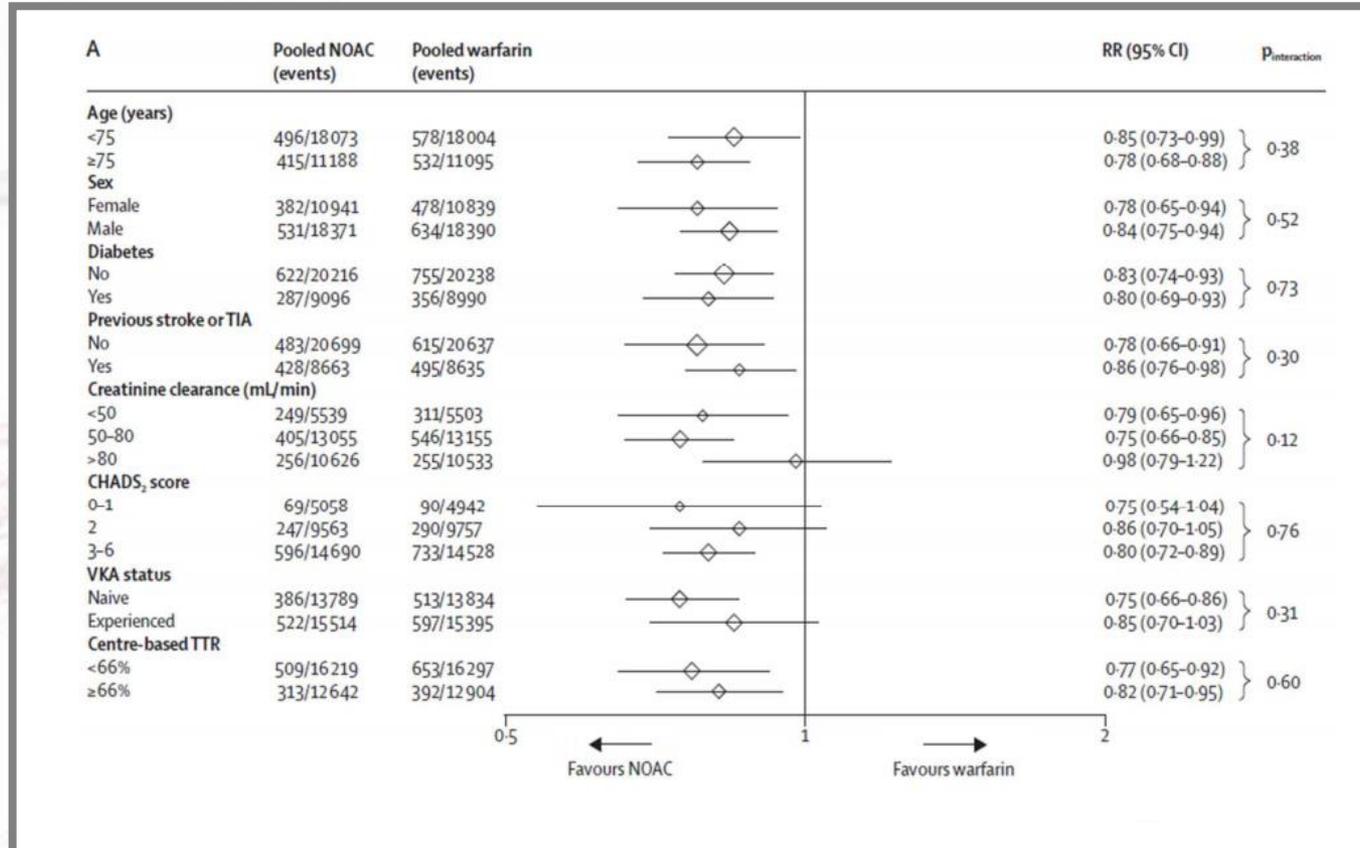
**Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes**

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; haemorrhagic stroke  $I^2=34\%$ ,  $p=0.21$ ; myocardial infarction  $I^2=48\%$ ,  $p=0.13$ ; all-cause mortality  $I^2=0\%$ ,  $p=0.81$ ; intracranial haemorrhage  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; gastrointestinal bleeding  $I^2=74\%$ ,  $p=0.009$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ACODS: COMPARACIÓN Y ANÁLISIS



Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials Dr Christian T Ruff Lancet **Volume 383, No. 9921**, p955–962, 15 March 2014; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

# XVII Reunión

## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



**Table 2. Outcome Event Counts, Incidence Rates, and Adjusted Hazard Ratios With 95% CIs Comparing Propensity Score–Matched New-User Cohorts of Dabigatran and Warfarin Treated for Nonvalvular Atrial Fibrillation, With Warfarin as the Reference Group**

	No. of Events		Incidence Rate per 1000 Person-Years		Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Dabigatran	Warfarin	Dabigatran	Warfarin		
<b>Primary outcomes</b>						
Ischemic stroke	205	270	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)	0.02
Major hemorrhage	777	851	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)	0.50
Gastrointestinal	623	513	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)	<0.001
Intracranial	60	186	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)	<0.001
Intracerebral	44	142	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)	<0.001
Acute myocardial infarction	285	327	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)	0.29
<b>Secondary outcomes</b>						
All hospitalized bleeds	1079	1139	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)	0.97
Mortality*	603	744	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)	0.006

\*For 1064 deaths not preceded by a primary study outcome, the adjusted hazard ratio (95% confidence interval [CI]) was 0.89 (0.79–1.00;  $P=0.051$ ), whereas for 283 deaths occurring within 30 days after a primary outcome, the adjusted hazard ratio (95% CI) was 0.77 (0.61–0.98;  $P=0.03$ ).

# XVII Reunión

## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## EFEKTOS ADVERSOS

**Tabla 45. Incidencia total de EAs**

Estudio	n (%)		
	Dabigatrán 150 mg (N=5.983)	Dabigatrán 110 mg (N=6.059)	Warfarina (N=5.998)
RE-LY (44)	4.703 (78,6)	4.746 (78,3)	4.551 (75,9)
ROCKET AF (47)	Rivaroxabán (N=7.111)	Warfarina (N=7.125)	
	5.791 (81,4)	5.810 (81,5)	
ARISTOTLE (25)	Apixabán (N=9.088)	Warfarina (N=9.052)	
	7.406 (81,5)	7.521 (83,1)	

**Tabla 46. EAs con diferencias significativas entre los brazos de los estudios**

Estudio	n (%)			p
	Dabigatrán 150 mg (N=6.015)	Dabigatrán 110 mg (N=6.076)	Warfarina (N=6.022)	
RE-LY (35)				
▪ Dispepsia	707 (11,8)	688 (11,3)	348 (5,8)	<0,001*
ROCKET AF (36)	Rivaroxabán (N=7.111)	Warfarina (N=7.125)		
▪ Epistaxis	721 (10,1)	609 (8,6)		<0,05
▪ Hematuria	296 (4,2)	242 (3,4)		<0,05

\* Para ambas dosis de dabigatrán vs. warfarina.

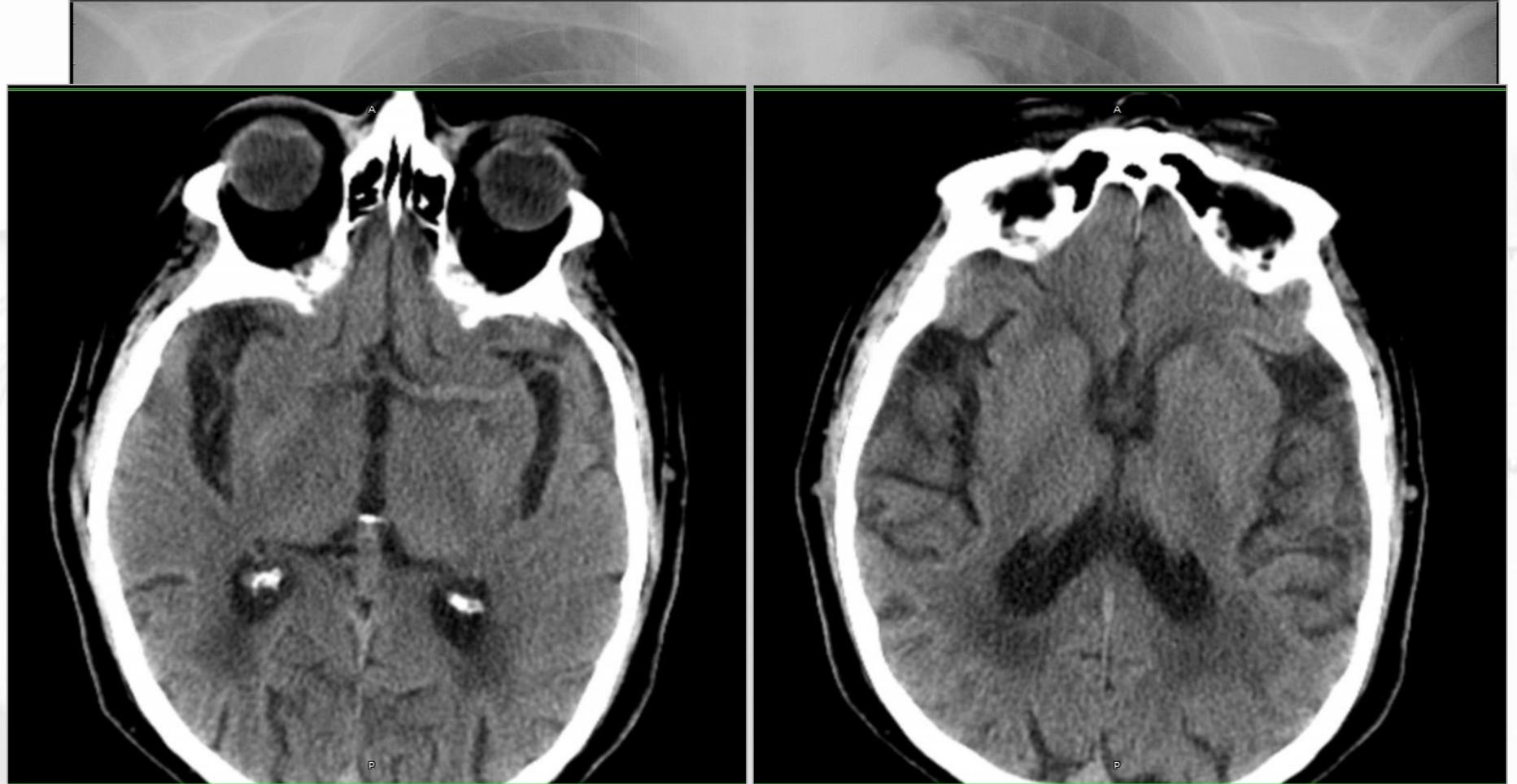
# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



Drug	Considerations
<b>Patients' preference</b>	
Once per day dosing	Rivaroxaban, edoxaban
<b>Patients' features</b>	
Age $\geq 80$ years	Dabigatran 110 mg Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
History of stroke	Apixaban, rivaroxaban
Previous gastrointestinal bleeding	Apixaban
High stroke risk, low bleeding risk	Dabigatran 150 mg
High stroke risk, high bleeding risk	Dabigatran 110 mg, apixaban, or edoxaban
Concomitant coronary disease	Rivaroxaban
Concomitant kidney disease	Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
Intended electrocardioversion	Rivaroxaban

**Table 2: Appropriate indications for use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in different clinical scenarios of atrial fibrillation<sup>20,21</sup>**

# XVII Reunión Insuficiencia Cardiaca y Fibrilación Auricular



✓  
✓

lacunares crónicos ganglios basales.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 7:

- HTA
- >75
- DM
- ENFERMEDAD CORONARIA

✓ ACV PREVIOS

### Definition and Scores for CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

	Score
<b>CHADS<sub>2</sub> acronym</b>	
Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥75 y	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Maximum Score	6
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acronym</b>	
Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥75 y	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Age 65–74 y	1
Sex category (i.e., female sex)	1
Maximum Score	9

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN SECUNDARIA STROKE

¿Cuál Sería La Opción con Mayor Grado de Recomendación en Prevención Secundaria De Ictus en Este Paciente?

- a) Acenocumarol
- b) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) a, b y c son correctas

## RECOMENDACIONES NACOS PREVENCIÓN SECUNDARIA STROKE

¿Cuál Sería La Opción con Mayor Grado de Recomendación en Prevención Secundaria De Ictus en Este Paciente?

- a) Acenocumarol
- b) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- c) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- d) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) a, b y c son correctas**

## AHA/ASA Guideline

### Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

#### A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons*

Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair; Henry R. Black, MD; Dawn M. Bravata, MD; Marc I. Chimowitz, MBChB, FAHA; Michael D. Ezekowitz, MBChB, PhD; Margaret C. Fang, MD, MPH; Marc Fisher, MD, FAHA; Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA; Donald V. Heck, MD; S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD; Scott E. Kasner, MD, FAHA; Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA; Pamela H. Mitchell, PhD, RN, FAHA; Michael W. Rich, MD; DeJuran Richardson, PhD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; John A. Wilson, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease

- AF 1. New recommendations regarding apixaban and dabigatran
2. New text regarding choice of agent

**VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B)** are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.

Rivaroxaban is reasonable for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF (Class IIa; Level of Evidence B).

## JUICIO DIAGNÓSTICO

CUADRO CONFUSIONAL FLUCTUANTE SECUNDARIO  
POSIBLEMENTE A INFECCION RESPIRATORIA

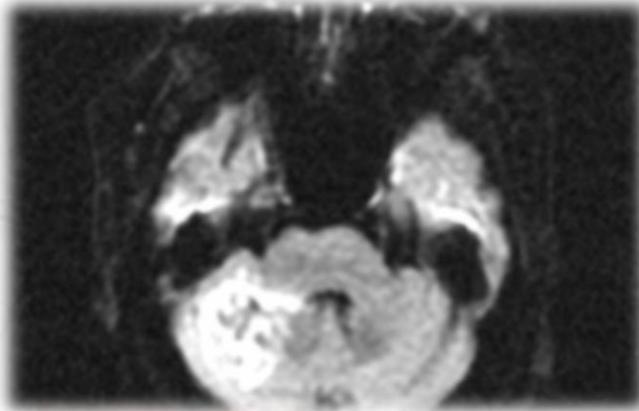


**LEVOFLOXACINO 500/24h/IV +**  
**PIPERACILINA-TAZOBACTAM/ 8H/IV**

XVII Reunión  
Insuficiencia Cardíaca  
y Fibrilación Auricular



## PACIENTE



MÚLTIPLES INFARTOS  
ISQUÉMICOS AGUDOS EN  
HEMISFERIO CEREBELOSO  
DERECHO, VERMIS, Y LOBULO  
OCCIPTAL DERECHO.

SIGNOS DE **TANSFORMACIÓN  
HEMORRÁGICA** DEL INFARTO  
EN HEMISFERIO CEREBELOSO  
CON 3 CM DE DIÁMETRO.

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ¿CUÁNDO ESTARÍA INDICADO INICIAR LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN ESTE PACIENTE, COMO PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS?

- Varón de 78 años diagnosticado de FANV, con ictus cardioembólico con transformación hemorrágica
- $CHA_2DS_2-VASc = 7$
- $HAS-BLED = 2$

- a) Nunca, ya que existe leucoaraiosis e infartos previos con alto riesgo de transformación
- b) A los 14 días, tal como indican las guías
- c) Dentro de 4 semanas, ha habido transformación hemorrágica
- d) Inmediatamente, porque existe alto riesgo de recurrencia precoz por la FA
- e) Entre 7-14 días, si el  $CHA_2DS_2-VASc$  es elevado

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ¿CUÁNDO ESTARÍA INDICADO INICIAR LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN ESTE PACIENTE, COMO PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS?

- Varón de 78 años diagnosticado de FANV, con ictus cardioembólico con transformación hemorrágica
- $CHA_2DS_2-VASc = 7$
- $HAS-BLED = 2$

a) Nunca, ya que existe leucoaraiosis e infartos previos con alto riesgo de transformación

**b) A los 14 días, tal como indican las guías**

c) Dentro de 4 semanas, ha habido transformación hemorrágica

d) Inmediatamente, porque existe alto riesgo de recurrencia precoz por la FA

e) Entre 7-14 días, si el  $CHA_2DS_2-VASc$  es elevado

## ANTICOAGULACIÓN EN ICTUS CARDIOEMBÓLICO

- ◆ Tradicionalmente se consideraba que el riesgo de re-embolización precoz (2 semanas) era alto: 12-15%. Sin embargo, el análisis de los grupos control de los EECC que enrolaban pacientes con ictus cardioembólicos demuestran una frecuencia mucho menor (0,5-2%).
- ◆ Así pues, la mayoría de expertos y las Guías Americana y Europea recomiendan esperar 5-7 días antes de anticoagular tras un ictus.
- ◆ Es razonable tener en cuenta:
  - \* ausencia de lesión (AIT) o tamaño extenso
  - \* uso de trombolíticos
  - \* presencia de TH o de grandes secuelas

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## AHA/ASA Guideline

### **Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons*

Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair; Henry R. Black, MD; Dawn M. Bravata, MD; Marc I. Chimowitz, MBChB, FAHA; Michael D. Ezekowitz, MBChB, PhD; Margaret C. Fang, MD, MPH; Marc Fisher, MD, FAHA; Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA; Donald V. Heck, MD; S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD; Scott E. Kasner, MD, FAHA; Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA; Pamela H. Mitchell, PhD, RN, FAHA; Michael W. Rich, MD; DeJuran Richardson, PhD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; John A. Wilson, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease

### **New recommendation**

For most patients with a stroke or TIA in the setting of AF, it is reasonable to initiate oral anticoagulation within 14 days after the onset of neurological symptoms (Class IIa; Level of Evidence B).

### **New recommendation**

In the presence of high risk for hemorrhagic conversion (ie, large infarct, hemorrhagic transformation on initial imaging, uncontrolled hypertension, or hemorrhage tendency), it is reasonable to delay initiation of oral anticoagulation beyond 14 days (Class IIa; Level of Evidence B).

## ANTICOAGULACIÓN EN ICTUS CARDIOEMBÓLICO

- ◆ En el caso concreto de los ACODs, en los estudios pivotaes los pacientes con ictus previo fueron incluidos fuera de la fase aguda del evento isquémico cerebral:
  - \* RELY (Dabigatran): ictus grave >6m, cualquier ictus >14 días
  - \* ROCKET (Rivaroxaban): ictus grave >3m, cualquier ictus >14 días; AIT > 3 días
  - \* ARISTOTLE (Apixaban): cualquier ictus >7 días
  - \* ENGAGE (Edoxaban): cualquier ictus >30 días

## ¿Cuál sería el tratamiento más idóneo en este caso en particular?

- a) Acenocumarol más aspirina, tiene antecedentes de cardiopatía isquémica
- b) Anticoagulante acción directa
- c) Añadir aspirina a cualquier anticoagulación, tiene antecedentes de cardiopatía isquémica
- d) No anticoagular ha presentado transformación hemorrágica
- e) a y b son verdaderas

## ¿Cuál sería el tratamiento más idóneo en este caso en particular?

a) Acenocumarol más aspirina, tiene antecedentes de cardiopatía isquémica

**b) Anticoagulante acción directa**

c) Añadir aspirina a cualquier anticoagulación, tiene antecedentes de cardiopatía isquémica

d) No anticoagular ha presentado transformación hemorrágica

e) a y b son verdaderas

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## AHA/ASA Guideline

### **Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack** **A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.  
Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons*

Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair; Henry R. Black, MD; Dawn M. Bravata, MD; Marc I. Chimowitz, MBChB, FAHA; Michael D. Ezekowitz, MBChB, PhD; Margaret C. Fang, MD, MPH; Marc Fisher, MD, FAHA; Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA; Donald V. Heck, MD; S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD; Scott E. Kasner, MD, FAHA; Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA; Pamela H. Mitchell, PhD, RN, FAHA; Michael W. Rich, MD; DeJuran Richardson, PhD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; John A. Wilson, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease

### **New recommendation**

The combination of oral anticoagulation (ie, warfarin or one of the newer agents) with antiplatelet therapy is not recommended for all patients after ischemic stroke or TIA but is reasonable in patients with clinically apparent CAD, particularly an acute coronary syndrome or stent placement (Class IIb; Level of Evidence C).

For patients with ischemic stroke or TIA and AF who are unable to take oral anticoagulants, aspirin alone is recommended (Class I; Level of Evidence A). The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, might be reasonable (Class IIb; Level of Evidence B).

# XVII Reunión

## Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



Europace (2013) 15, 625–651  
doi:10.1093/europace/eut083

### EHRA PRACTICAL GUIDE

## European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>,  
Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>6</sup>,  
and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; <sup>4</sup>Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; <sup>5</sup>Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>6</sup>Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; <sup>7</sup>University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and <sup>8</sup>Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013

### Initiator of anticoagulant treatment:

- Sets indication for anticoagulation;
- Makes choice of anticoagulant;
- Decides on need of proton pump inhibitor;
- Baseline hemoglobin, renal and liver function;
- Provides education;
- Hands out anticoagulation card;
- Organises follow-up (when, by whom, what?);
- Remains responsible coordinator for follow-up.

First FU: 1 month

### Follow-up: GP; anticoagulant clinic; initiator of therapy; ...

- Checks:
  1. Compliance (patient should bring remaining pills);
  2. Thrombo-embolic events;
  3. Bleeding events;
  4. Other side effects;
  5. Co-medications and over-the-counter drugs;
  6. Need for blood sampling?

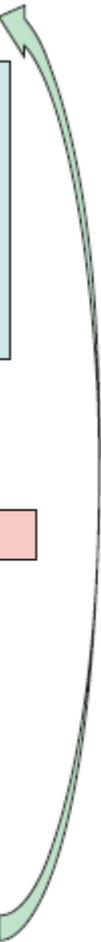
1 m?

3 m

6 m

In case of problems: contacts initiator of treatment.

Else: Fills out anticoagulation card and sets date/place for next follow-up.



## CONCLUSIONES

- ✓ Anciano es procoagulante, con mayor incidencia fibrilación auricular y mayor comorbilidad.
- ✓ Anciano no es contraindicación. Funcionalidad.
- ✓ Escasa evidencia en ancianos tanto ensayos como guías.
- ✓ CHADS2Vasc y HAS-BLEED.
- ✓ A.A.S no aporta beneficios , igual o mayor riesgo hemorrágico.
- ✓ ACOs ACCIÓN DIRECTA como mínimo misma eficacia, con mayor perfil seguridad

## CONCLUSIONES

- ✓ Apixaban y dabigatran mayor grado de evidencia.
- ✓ Dabigatran mayor potencia, pero apixaban eficacia con mayor perfil seguridad.
- ✓ Apixaban anticoagulante acción directa con muy buen perfil de eficacia y seguridad en paciente ancianos con comorbilidad
- ✓ Fibrilación auricular y cardiopatía isquémica crónica sólo anticoagulación
- ✓ Ictus cardioembólico 7-14 días
- ✓ Seguimiento

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



## ¿QUÉ TRATAMIENTO PONDRÍAMOS AL ALTA EN EL MOMENTO ACTUAL A NUESTRO PACIENTE?

- a) Acenocumarol
- b) Apixaban 5 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- c) Rivaroxaban 20 mg, un comprimido cada 24 horas v.o
- d) Dabigatran 150 mg, un comprimido cada 12 horas v.o
- e) AAS 100 mg un comprimido cada 24 horas v.o

# XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



¿TRAS LAS ELECCIONES ANDALUZAS, CUÁL CREES QUE SERÁ EL GANADOR DE LAS PRÓXIMAS ELECCIONES?

a) PP

a) PSOE

a) PODEMOS

b) CIUDADANOS

c) IZQUIERDA UNIDA

d) UPyD