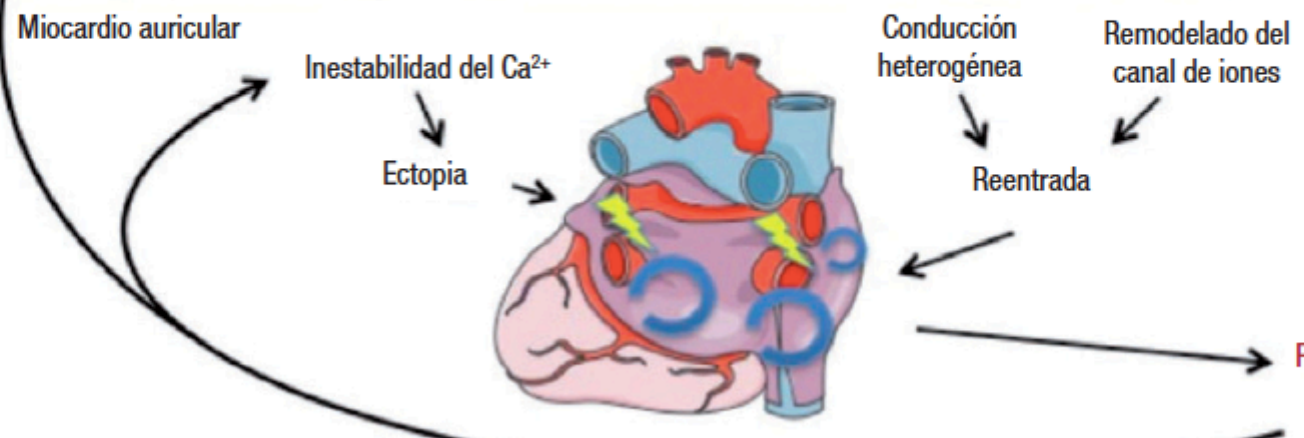
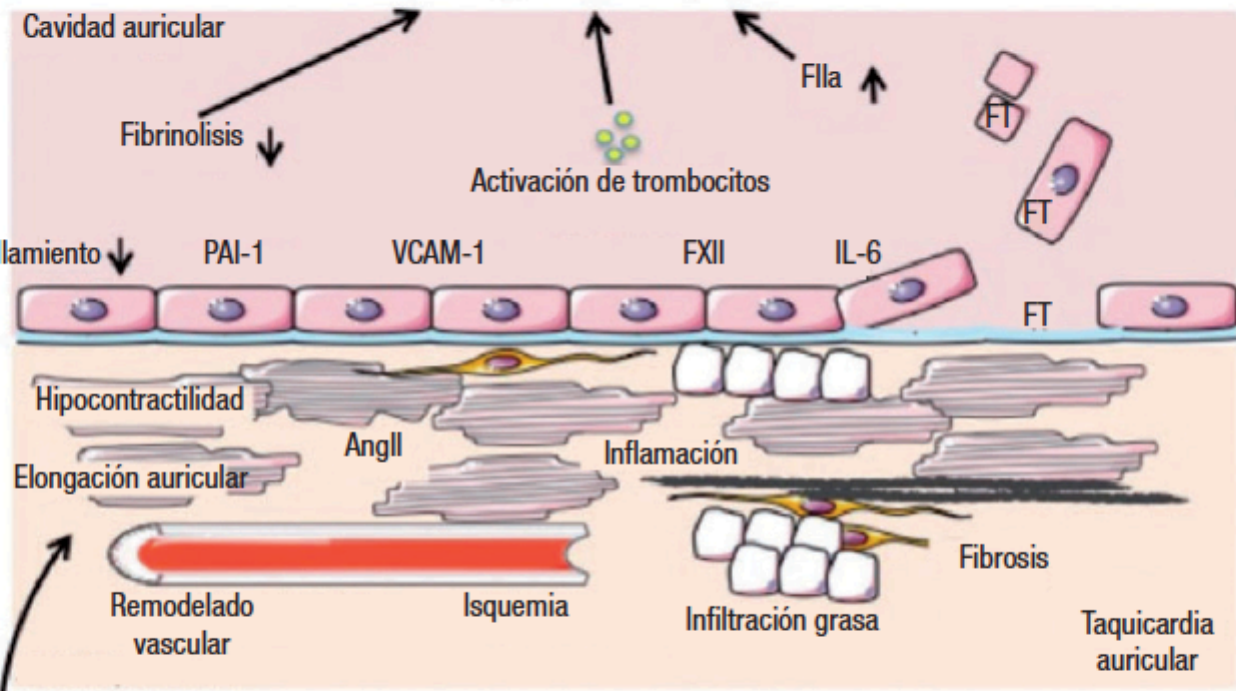


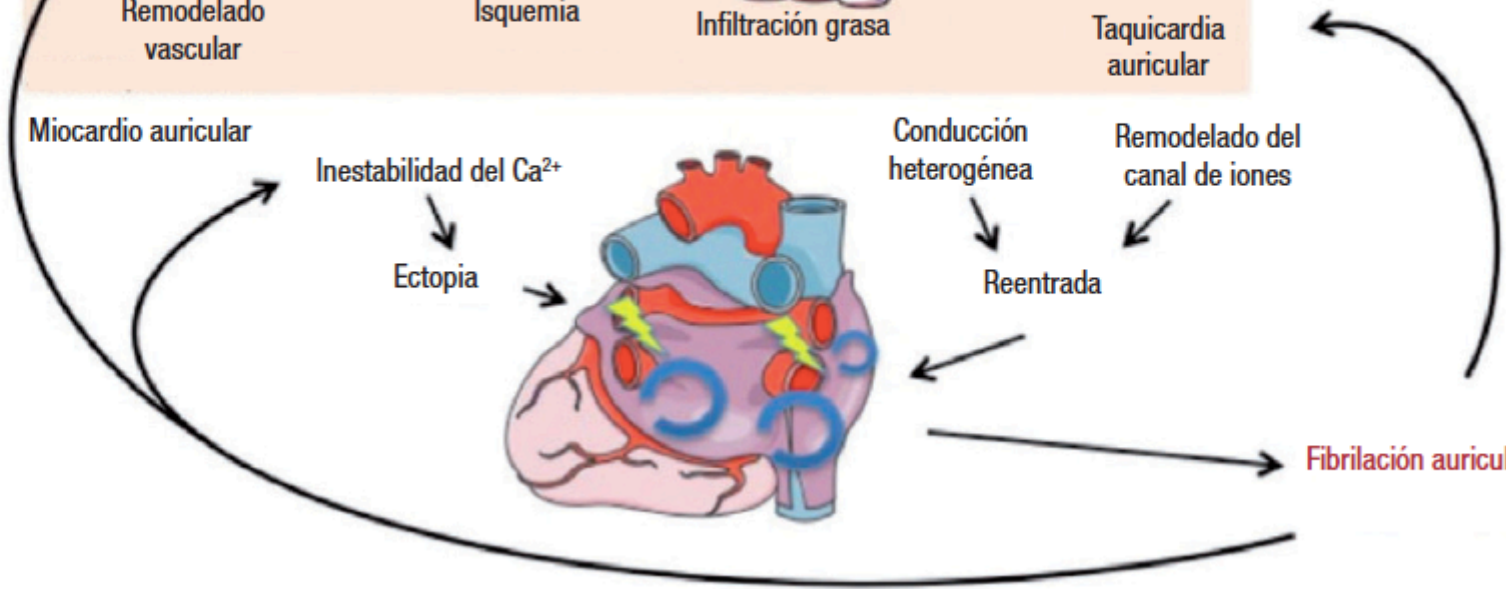
ACV

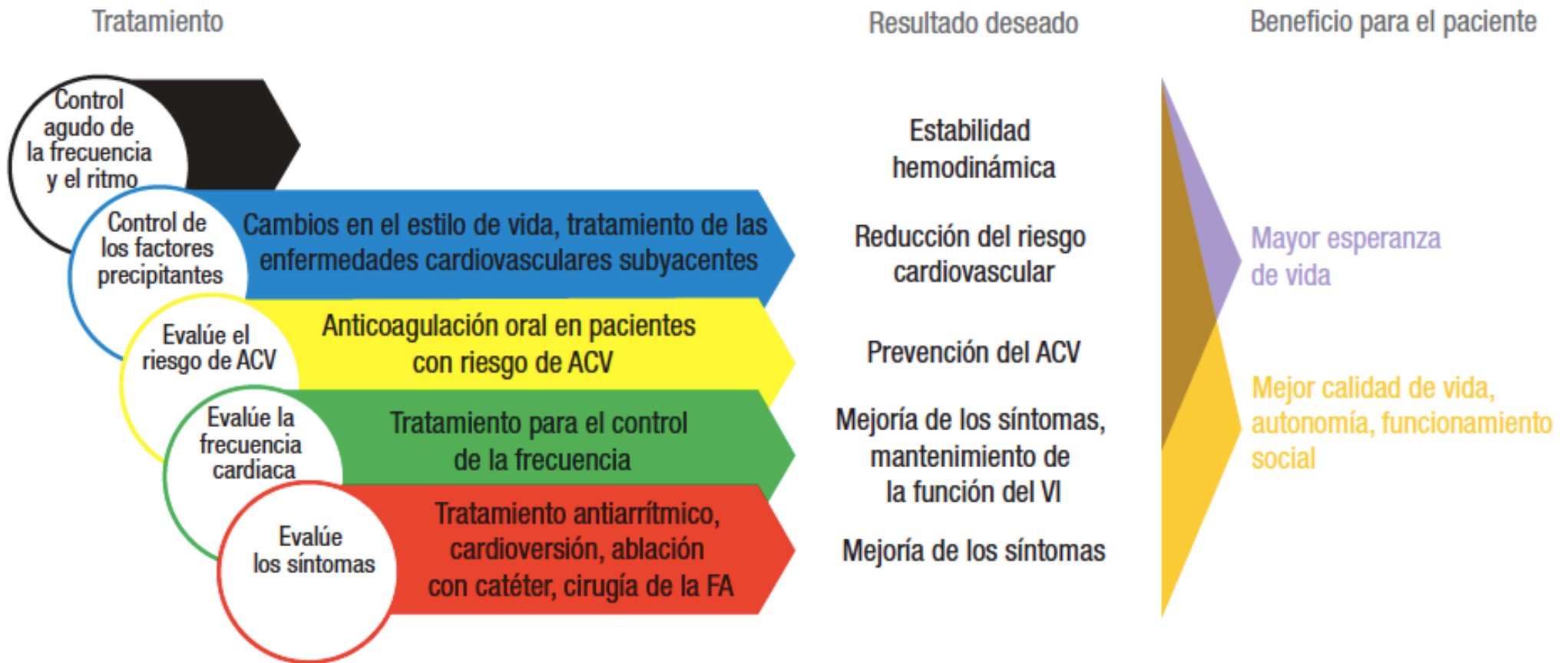
Hipercoagulabilidad

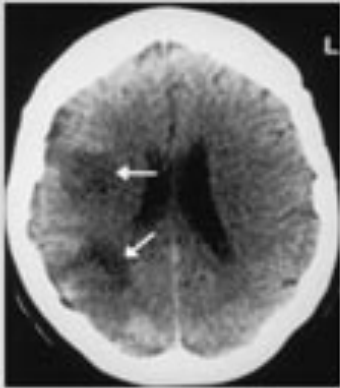
- Diabetes
- Insuficiencia cardiaca
- Obesidad
- Enfermedad arterial coronaria
- Hipertensión
- Envejecimiento
- Predisposición genética



Fibrilación auricular





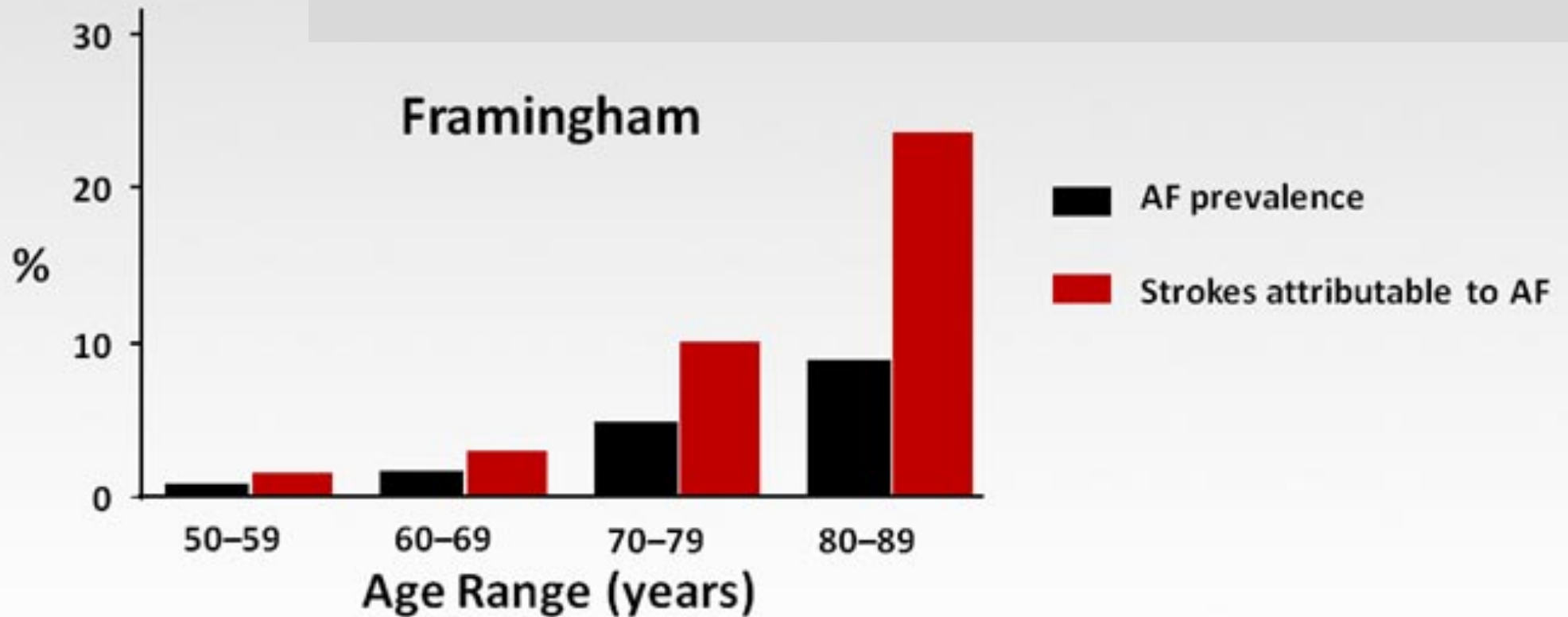


## Ictus en pacientes con FA

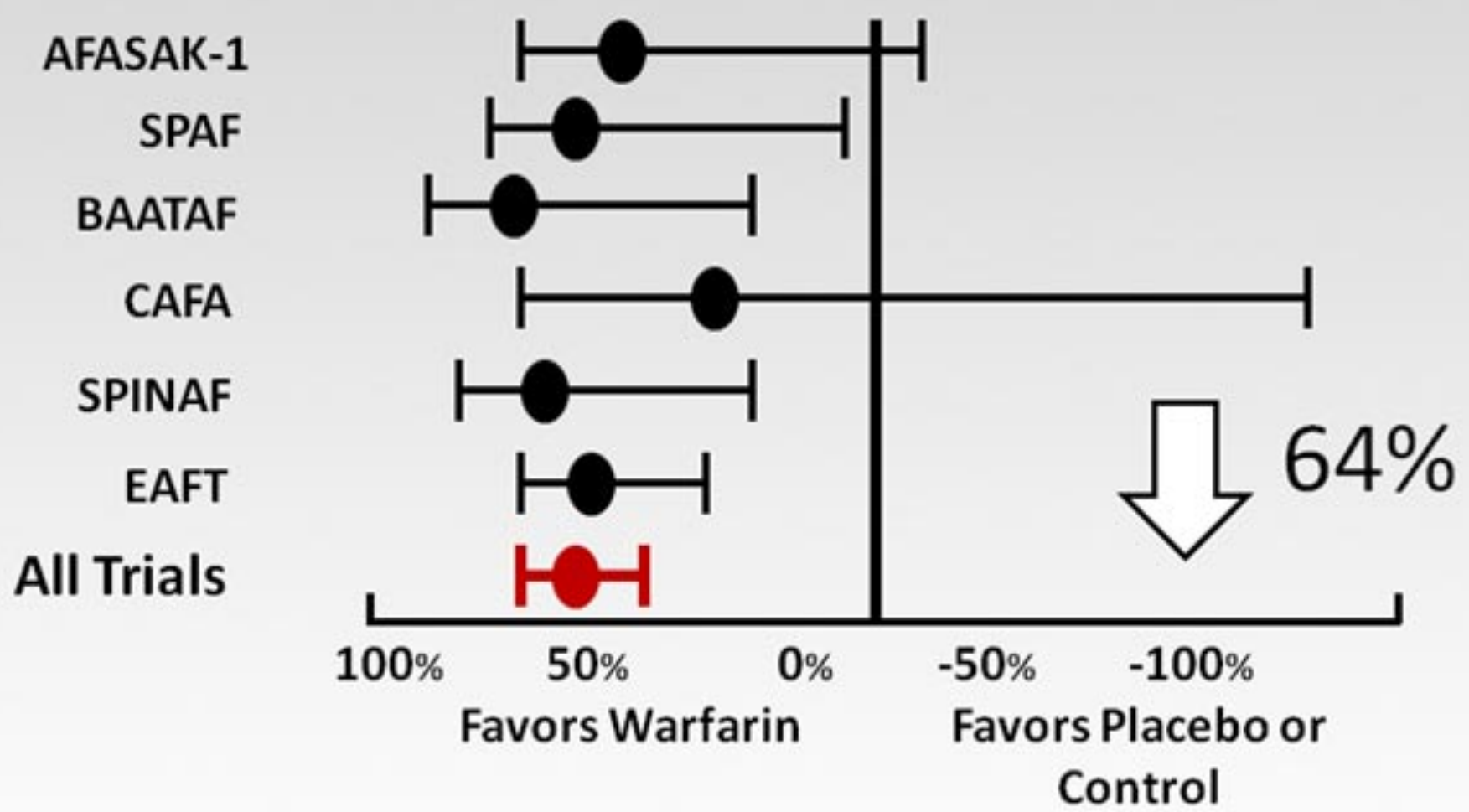
La FA multiplica por 5 el riesgo de Ictus.

El riesgo depende de factores clínicos.

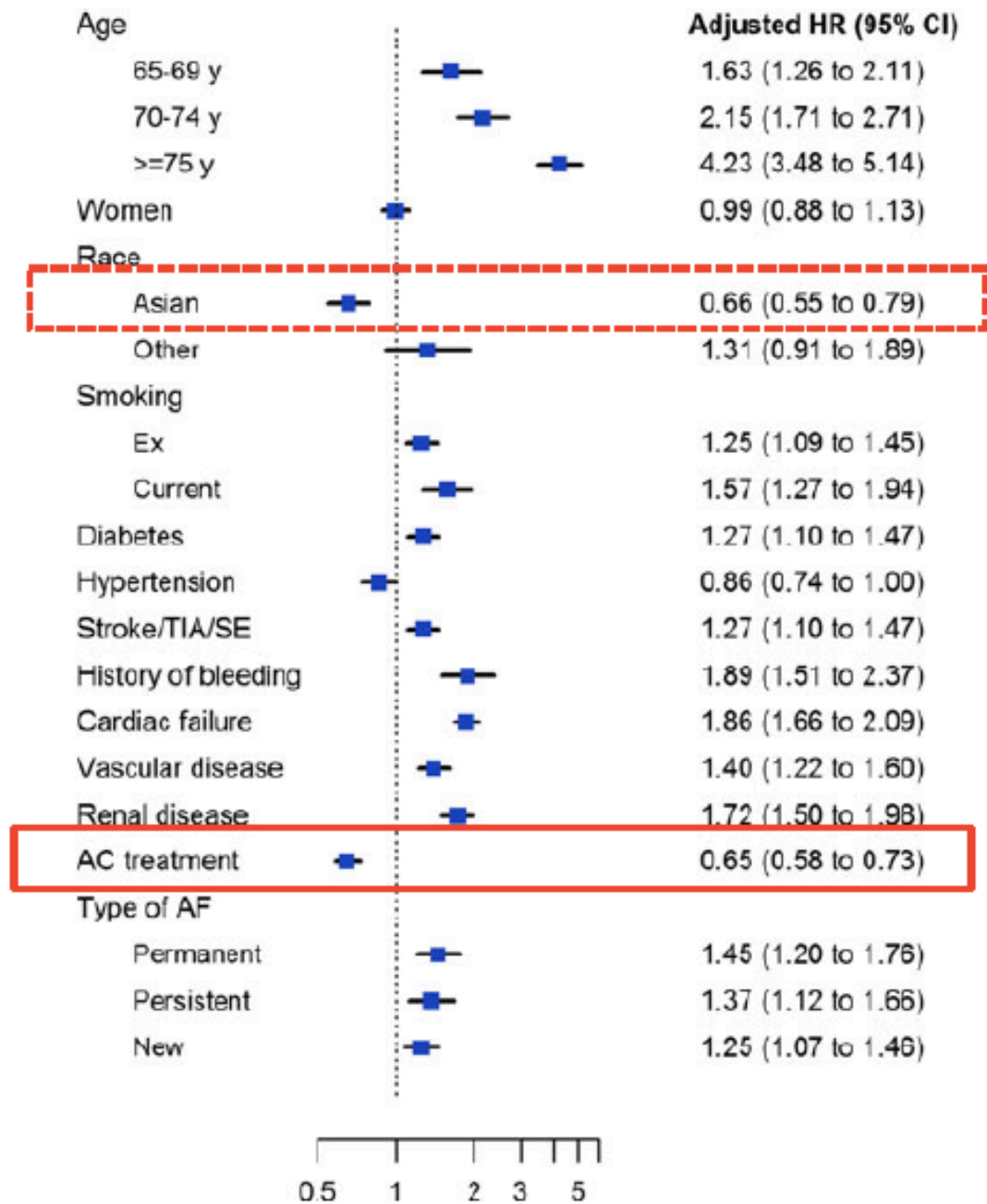
Los ictus embólicos por FA tienen peor pronóstico.



# Prevención de Ictus en FA: Warfarina vs. Placebo



# Registries GARFIELD-AF



**Mortalidad por cualquier causa en 2 años tras el comienzo de la FA**

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

## ➤ **Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico**

Quando debe iniciarse la ACO ?

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

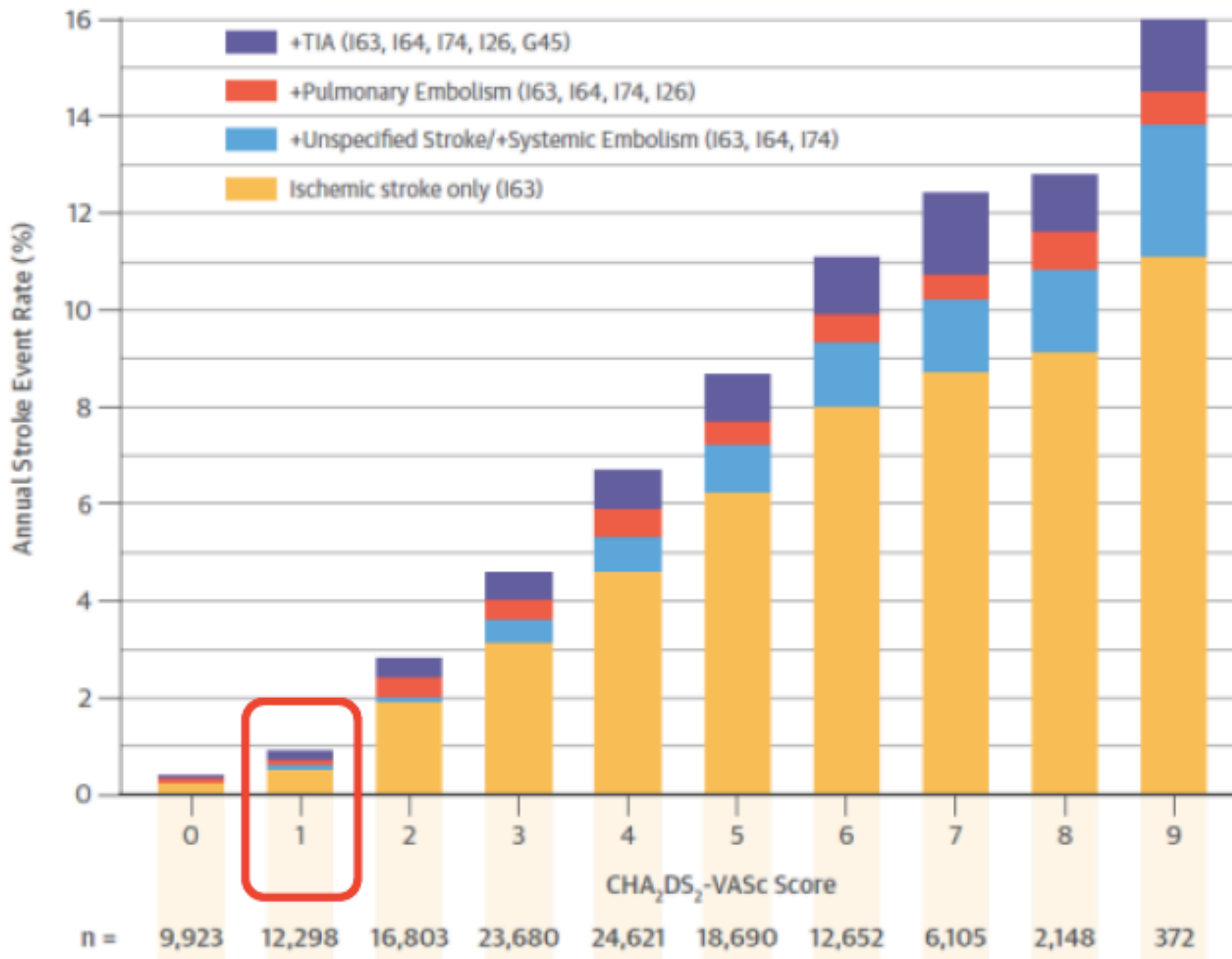
ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

ACO en p. que requieren antiagregación adicional

Oclusión de la Orejuela Izquierda

Conclusión

Factor de riesgo CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Puntos
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo > 140/190 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
<i>Edad ≥ 75 años</i>	+2
<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	+2
<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	+1
<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	+1





**ORIGINAL INVESTIGATIONS**

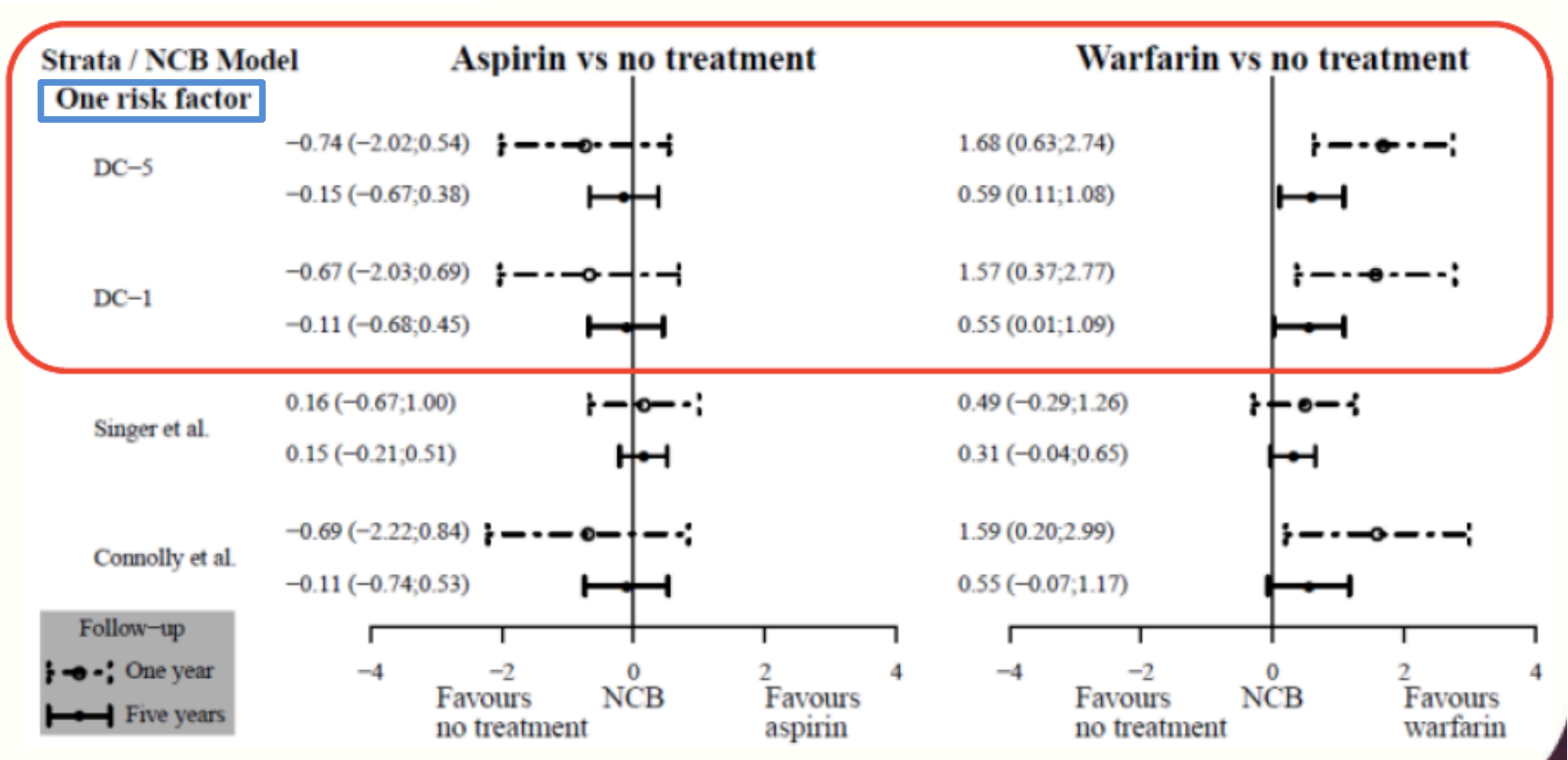
# Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score

**CONCLUSIONS**

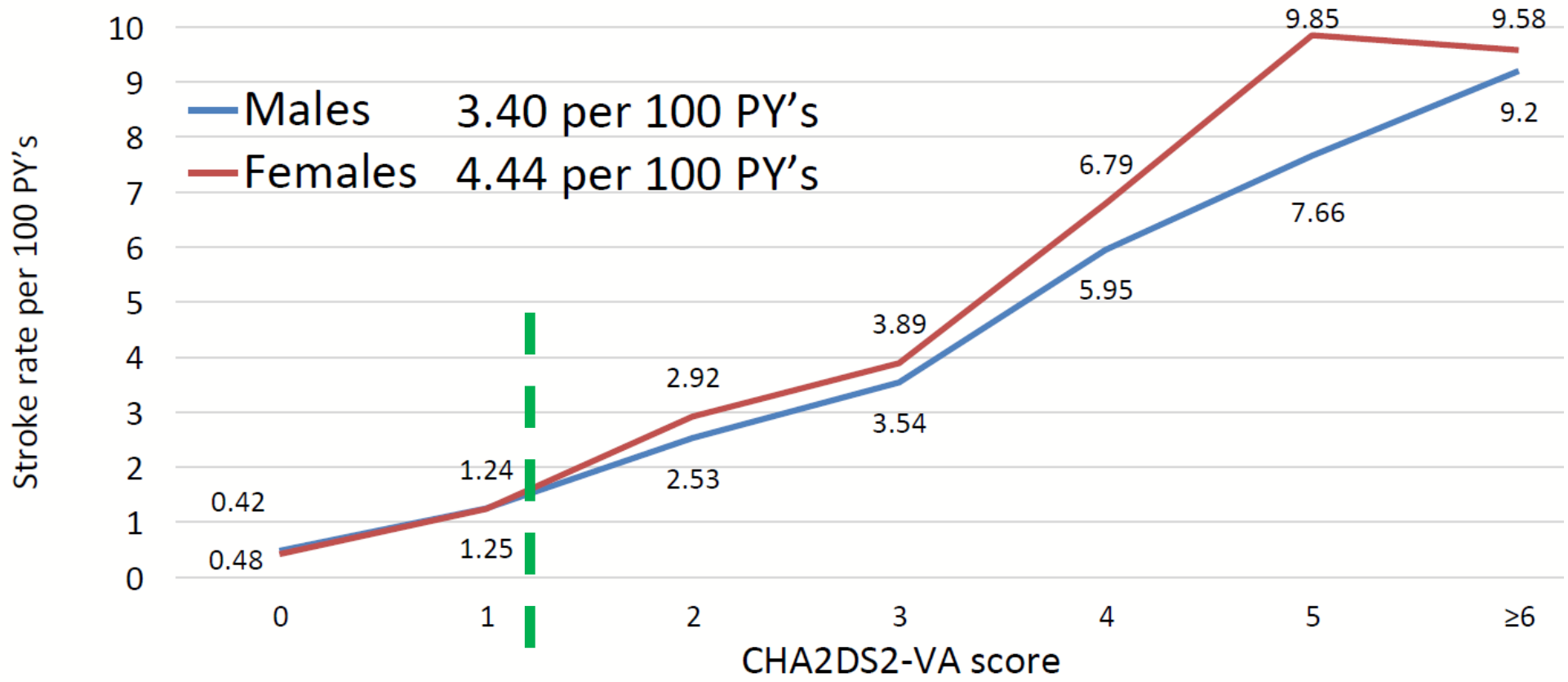
Low-risk patients (i.e., CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 [male], = 1 [female]) have a truly low risk for stroke, intracranial bleeding, and major bleeding. With 1 additional stroke risk factor (i.e., CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 [male], = 2 [female]), there was a significant increase in event rates, particularly mortality, if nonanticoagulated.

	No Treatment		Aspirin Initiated		Warfarin Initiated	
	Events/PY	Rate	Events/PY	Rate	Events/PY	Rate
<b>No risk factors</b>						
ITT						
Stroke	65/13,370	0.49	16/2,048	0.78	27/3,078	0.88
Ischemic stroke	58/13,372	0.43	16/2,048	0.78	23/3,080	0.75
Bleeding	144/13,329	1.08	31/2,038	1.52	51/3,067	1.66
ICH	20/13,387	0.15	2/2,053	0.10	5/3,093	0.16
Death	519/13,401	3.87	64/2,054	3.12	68/3,093	2.20
<b>1 risk factor*</b>						
ITT						
Stroke	133/8,571	1.55	43/2,964	1.45	55/5,172	1.06
Ischemic stroke	129/8,573	1.50	43/2,964	1.45	53/5,173	1.02
Bleeding	233/8,516	2.74	68/2,949	2.31	124/5,130	2.42
ICH	31/8,611	0.36	6/2,981	0.20	23/5,189	0.44
Death	978/8,630	11.3	169/2,984	5.66	208/5,197	4.00

## Beneficio Clínico Neto: ¿Aspirina o AVK?



# Puntuación de riesgo y toma de decisiones: ¿CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA?



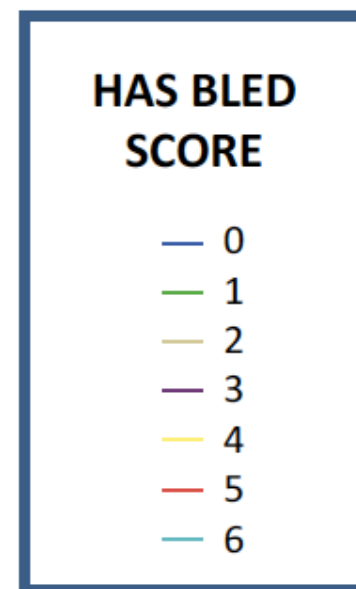
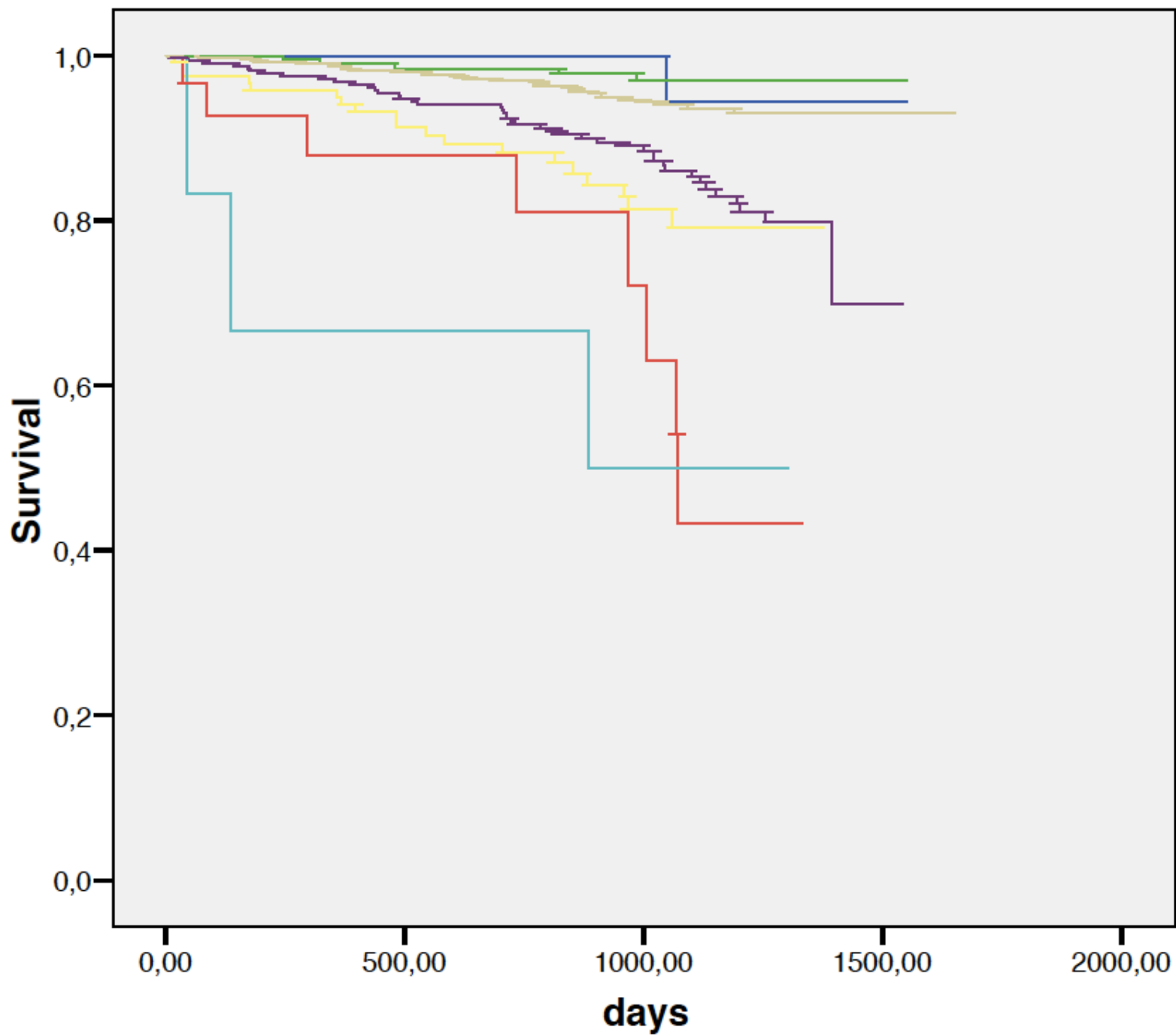
## ¿Qué dicen las guías?

Score	Stroke rate per 100 PY's	U.S. guideline recommendations		ESC guideline recommendations	
		Women	Men	Women	Men
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0	0.6	N/A*	No therapy	N/A*	No therapy
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	1.0	OAC, aspirin, or no therapy		No therapy	Consider OAC
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2	1.9	Recommend OAC		Consider OAC	Recommend OAC
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 3	>2.5	Recommend OAC		Recommend OAC	Recommend OAC

## Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

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



## Guías ESC 2016

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda emplear la escala <u>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</u> para la predicción del riesgo de ACV de los pacientes con FA	I	A
Se debe considerar el empleo de <u>escalas de riesgo hemorrágico</u> para los pacientes con FA tratados con anticoagulantes orales, <u>para identificar los factores modificables de riesgo de sangrado mayor</u>	IIa	B

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

➤ **Cuando debe iniciarse la ACO ?**

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

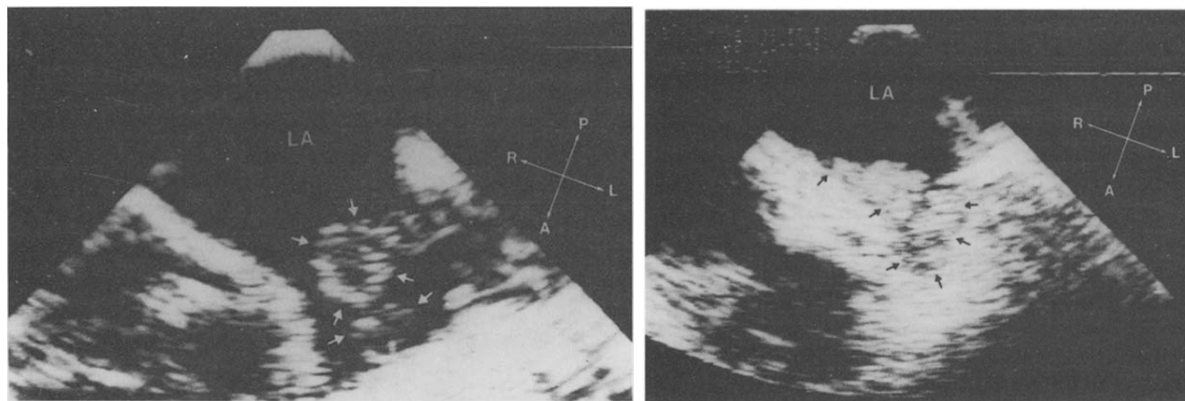
ACO en p. que requieren antiagregación adicional

Oclusión de la Orejuela Izquierda

Conclusión



# Guías ESC 2016



Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Prevención de los ACV en pacientes programados para cardioversión de la FA</b>		
Se debe iniciar la anticoagulación con <u>heparina o un NACO</u> tan pronto sea posible, incluso <u>antes de la cardioversión</u> de la FA o el <u>flutter auricular</u>	Ila	B
Para la cardioversión de la FA o el <u>flutter auricular</u> , se recomienda la <u>anticoagulación efectiva durante un periodo mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión</u>	I	B
Se recomienda la ecocardiografía transesofágica ( <u>ETE</u> ) para <u>excluir trombos</u> cardiacos como alternativa a la anticoagulación antes del procedimiento <u>cuando se planifica una cardioversión precoz</u>	I	B
<u>La cardioversión precoz se puede realizar sin ETE en pacientes con una duración de la FA claramente &lt; 48 h</u>	Ila	B
Para los pacientes <u>con riesgo de ACV</u> , se debe mantener la <u>anticoagulación a largo plazo</u> después de la cardioversión según las recomendaciones <u>específicas sobre anticoagulación</u> , <u>independientemente del método empleado</u> para la cardioversión o el mantenimiento aparente del ritmo sinusal. Para los pacientes <u>sin factores de riesgo de ACV</u> , se recomienda la anticoagulación durante <u>4 semanas después de la cardioversión</u>	I	B
Para pacientes <u>con trombos identificados por ETE</u> , se recomienda la <u>anticoagulación efectiva durante al menos 3 semanas</u>	I	C
Se debe considerar la <u>repetición de la ETE para confirmar la resolución de los trombos antes de la cardioversión</u>	Ila	C

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

Cuando debe iniciarse la ACO ?

➤ **ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)**

ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

ACO en p. que requieren antiagregación adicional

Oclusión de la Orejuela Izquierda

Conclusión

# Limitaciones del Acenocumarol y la Warfarina

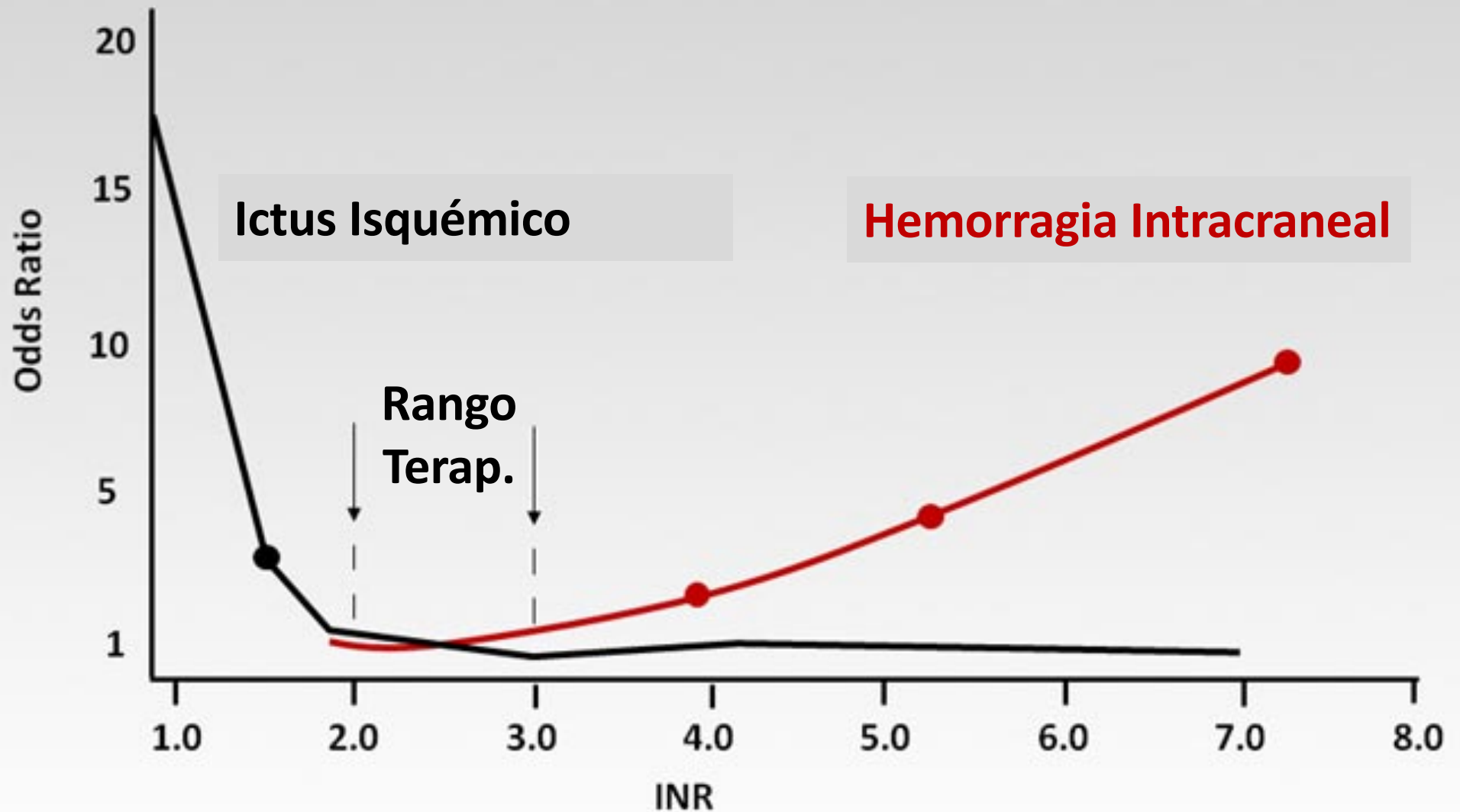
Comienzo y terminación retardados.

Interacciones abundantes con alimentos y fármacos.

Variabilidad genética en su metabolismo (VKORC1 y CYP2C9)

Rango terapéutico estrecho que obliga a controles INR frecuentes.

# Eficacia y Seguridad de la Warfarina



Fang MC, et al. *Ann Intern Med.* 2004;141:745-752.

Hylek EM, et al. *N Engl J Med.* 1996;335:540-546.

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

Cuando debe iniciarse la ACO ?

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

➤ **ACODs vs ACOavk. Eficacia, Efectividad y Seguridad**

ACO en p. que requieren antiagregación adicional

Oclusión de la Orejuela Izquierda

Conclusiones

# Propiedades del anticoagulante ideal

## Propiedades

Dosis oral única diaria

Comienzo del efecto rápido

Desaparición rápida del efecto tras su retirada

No interacción con drogas o alimentos

Efecto anticoagulante predecible

Eliminación no renal

Antídoto

## Beneficios

Cumplimiento

HBPM puente innecesarias

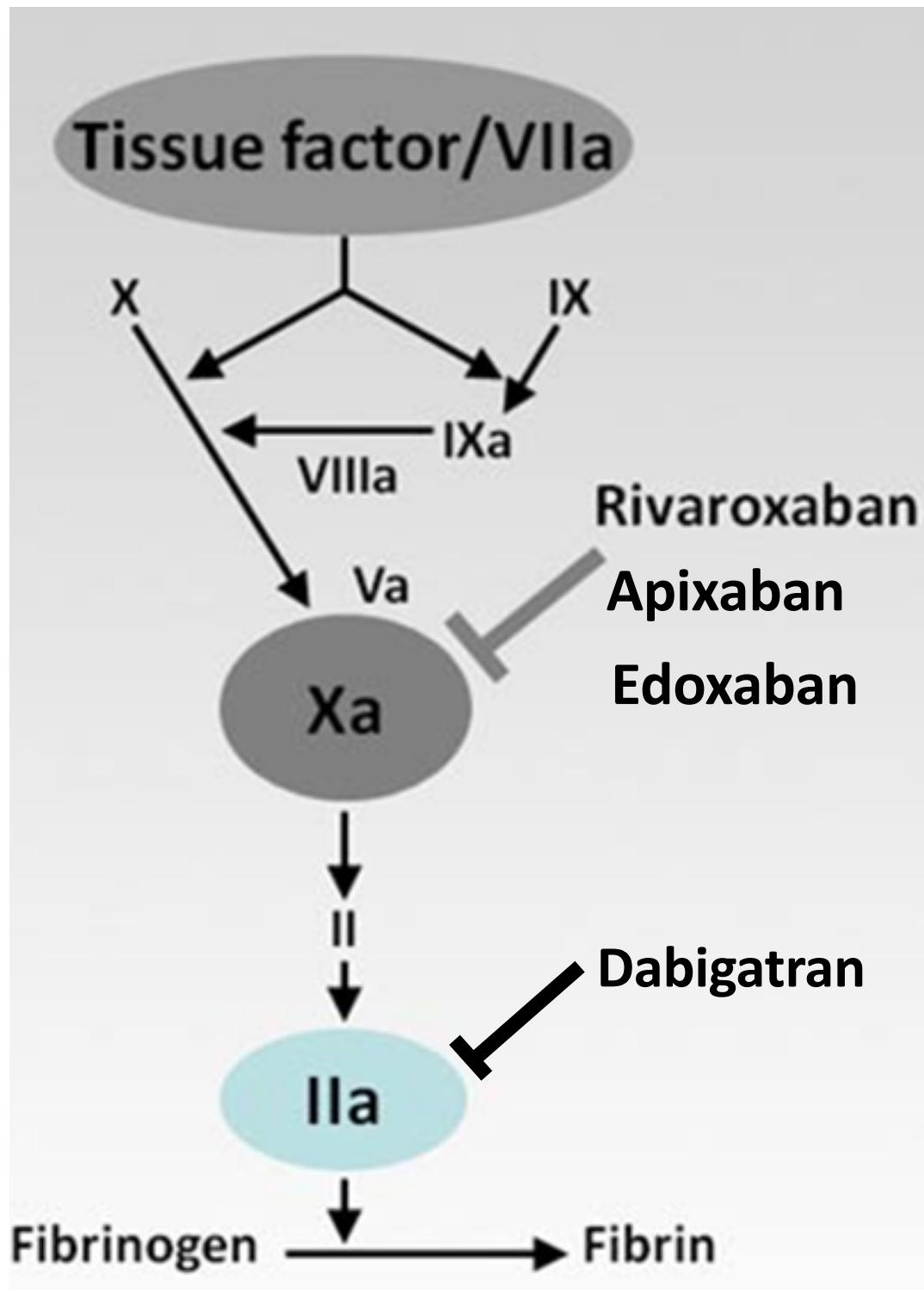
Simplicidad de manejo si hemorragia o intervención quirúrgica

Dosificación simplificada

No precisa monitorización

Seguridad en p. con Insuf. Renal

Para emergencias



## Comparación de ACODs

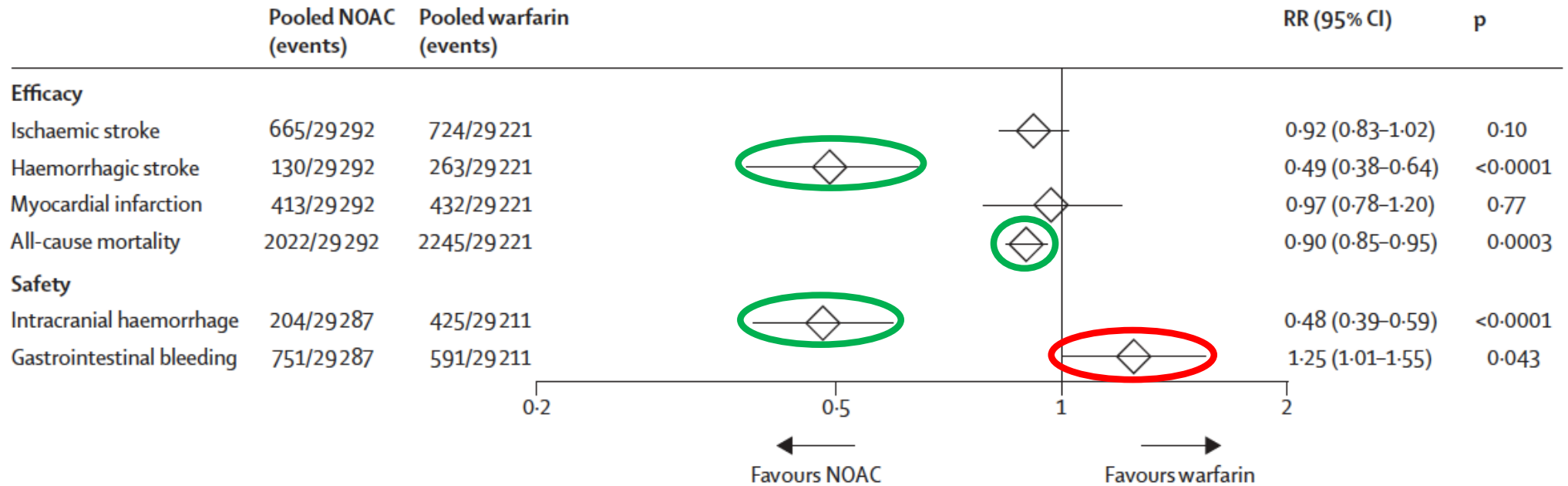
	Dabigatrán (RE-LY)	Rivaroxabán (ROCKET-AF)	Apixabán (ARISTOTLE)	Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48)
Mecanismo	Inhibidor oral directo de la trombina	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa
Biodisponibilidad (%)	6	66 en ayunas, 80-100 con comida	50	62
Tiempo hasta nivel pico (h)	3	2-4	3	1-2
Vida media (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Excreción	80% renal	66% hepática, 33% renal	27% renal	50% renal
Dosis	150 mg/12 h o 110 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h o 30 mg/24 h
Reducción de la dosis para pacientes seleccionados		Rivaroxabán, 15 mg/24 h si el AclCr es 30-49 ml/min	Apixabán, 2,5 mg/12 h en caso de 2 de los siguientes: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	Edoxabán 60 mg se reduce a 30 mg/24 h y edoxabán 30 mg se reduce a 15 mg/24 h en caso de 1 de los siguientes: AclCr 30-50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante de verapamilo o quinidina o dronedarona





# ACODs vs AVK: Eficacia. Metanálisis

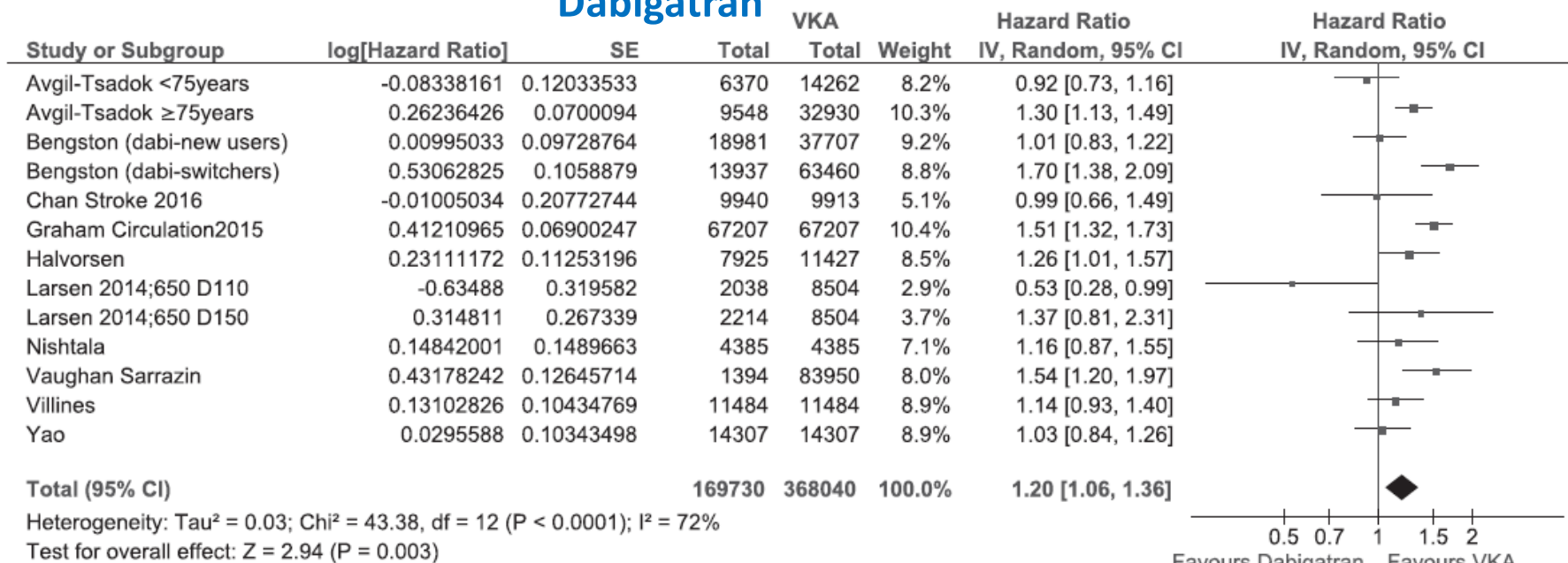
Ruff CT y cols. *Lancet* 2013



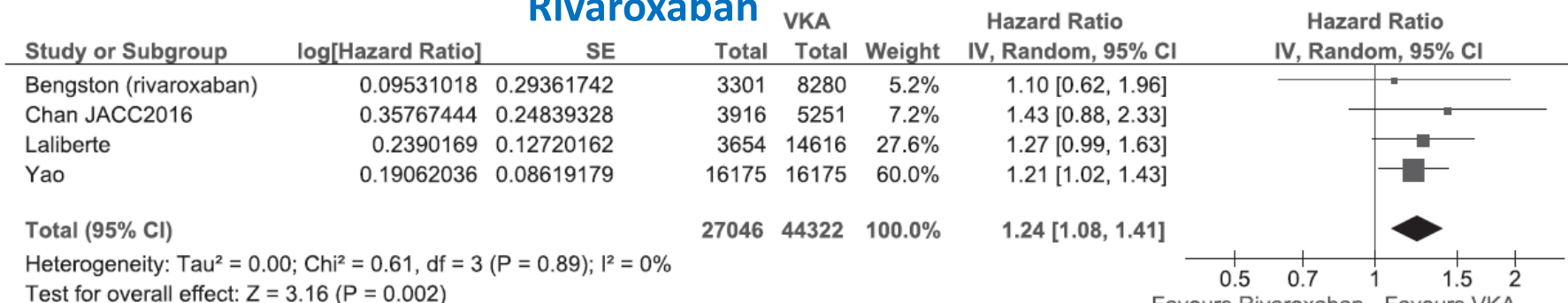
# Hemorragia GI: ACODs vs AVK en Registros. Metanálisis

Ntaios G y cols. Stroke 2017

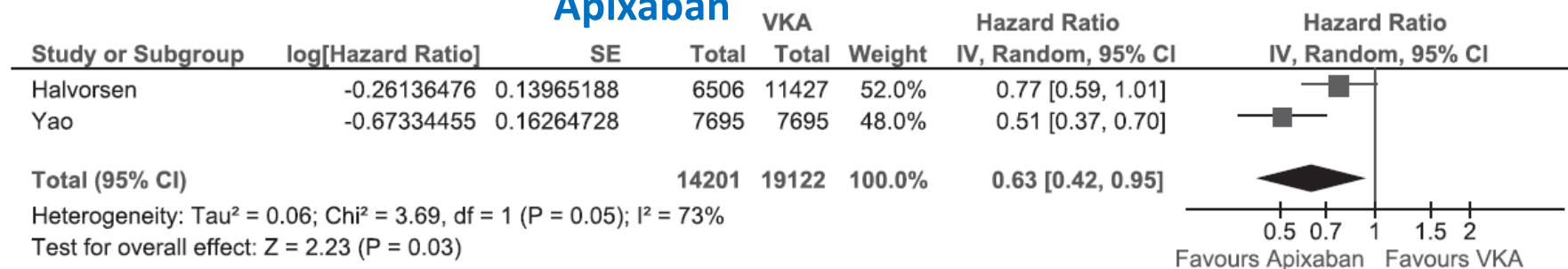
## Dabigatran



## Rivaroxaban



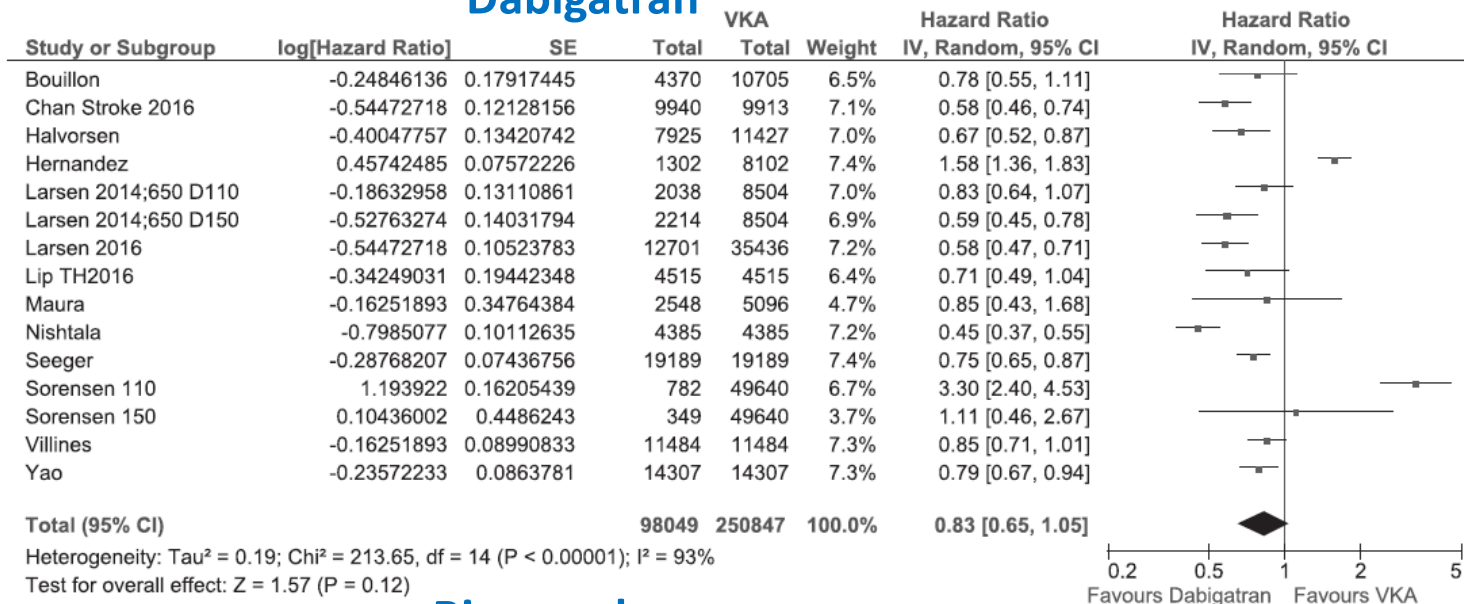
## Apixaban



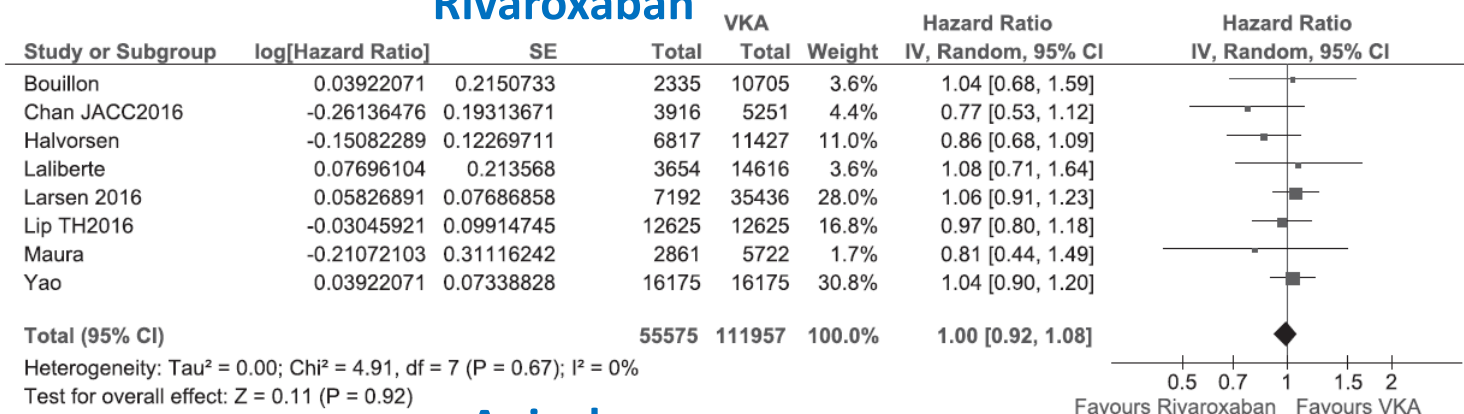
# Hemorragias Graves: ACODs vs AVK en Registros. Metanálisis

Ntaios G y cols. Stroke 2017

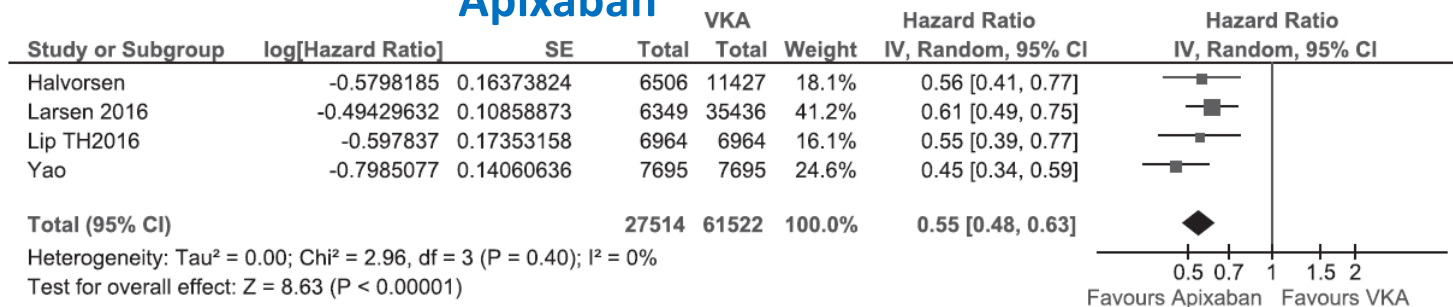
## Dabigatran



## Rivaroxaban



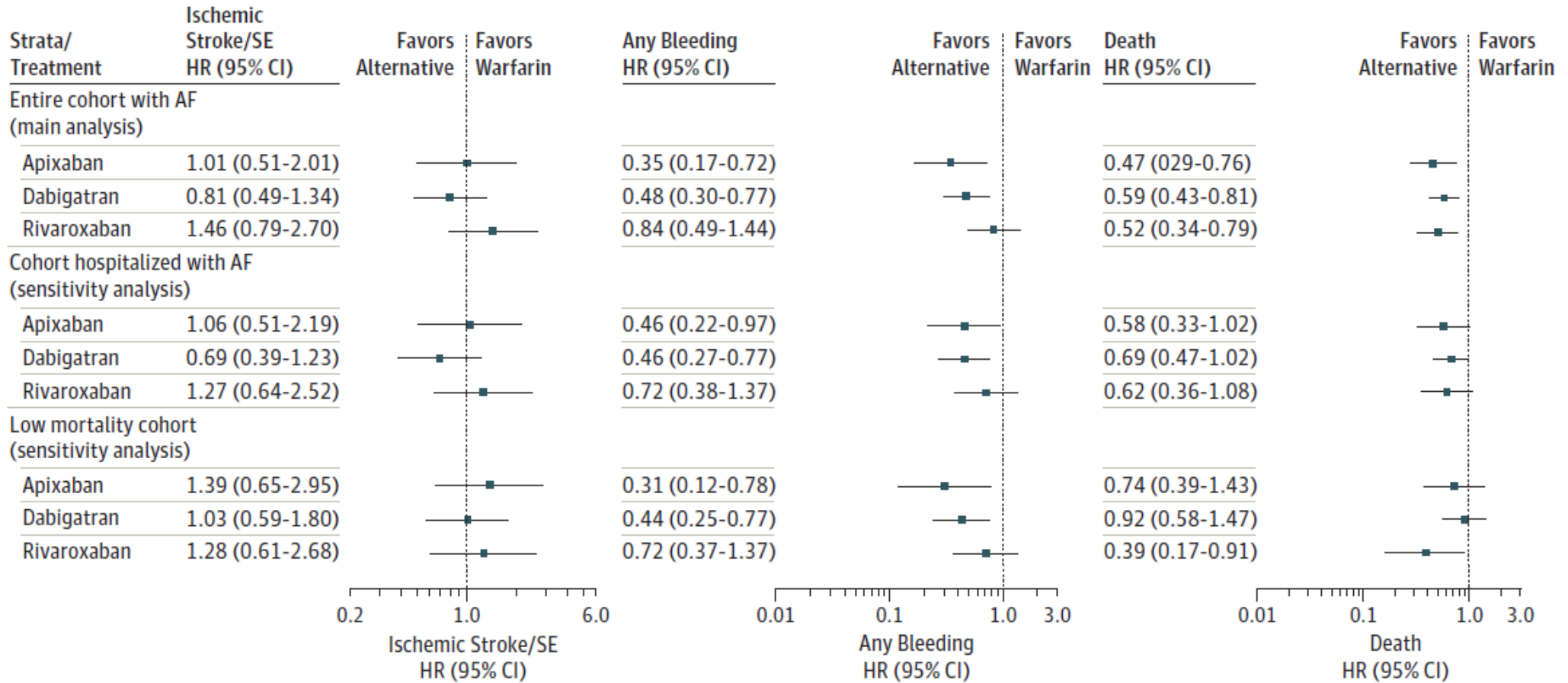
## Apixaban



# ACODs vs ACO en p CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA = 1

## Ictus isquémico, Hemorragias y Mortalidad

Lip y cols. JAMA Cardiology 2017;2(8):872-881



## Cuestiones que se plantean con los nuevos ACO

Como sabemos cual es el mejor?

Son mejores si el INR está bien controlado con AVK?

Se siente seguro el clínico no siendo capaz de monitorizar el nivel de anticoagulación?

Como manejar la anticoagulación periprocedimiento?

Es un problema la desaparición rápida del efecto cuando el paciente no es cumplidor?

Como evaluar la relación coste-efectividad?

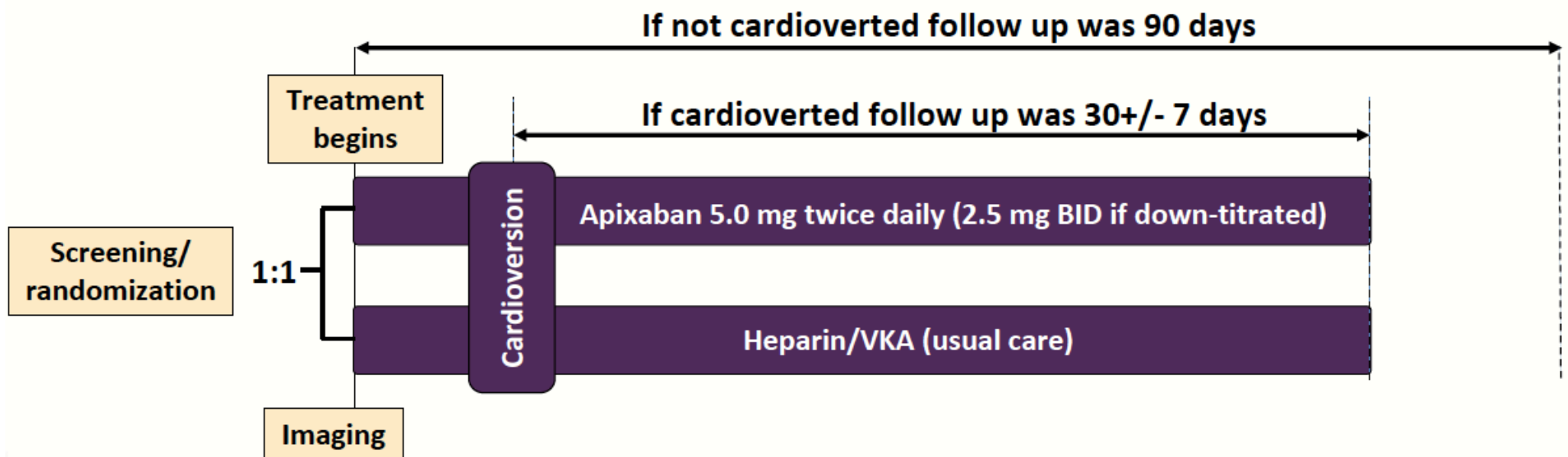
# Guías ESC 2016

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con AVK (INR 2,0-3,0 o superior) para la prevención de los ACV en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave o <u>válvula cardíaca mecánica</u>	I	B
Cuando se inicia la anticoagulación oral de un paciente con FA candidato a tratamiento con <u>NACO</u> (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), este tratamiento es <u>preferible a un AVK</u>	I	A
Cuando los pacientes reciben tratamiento <u>con AVK</u> , se debe mantener <u>lo más alto posible el TRT</u> y monitorizarlo regularmente	I	A
Se debe considerar a los pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK para <u>tratamiento con NACO si el TRT no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia o si lo prefiere el paciente</u> , siempre que no haya contraindicaciones para los NACO (p. ej., válvula protésica)	IIb	A

## Guías ESC 2016

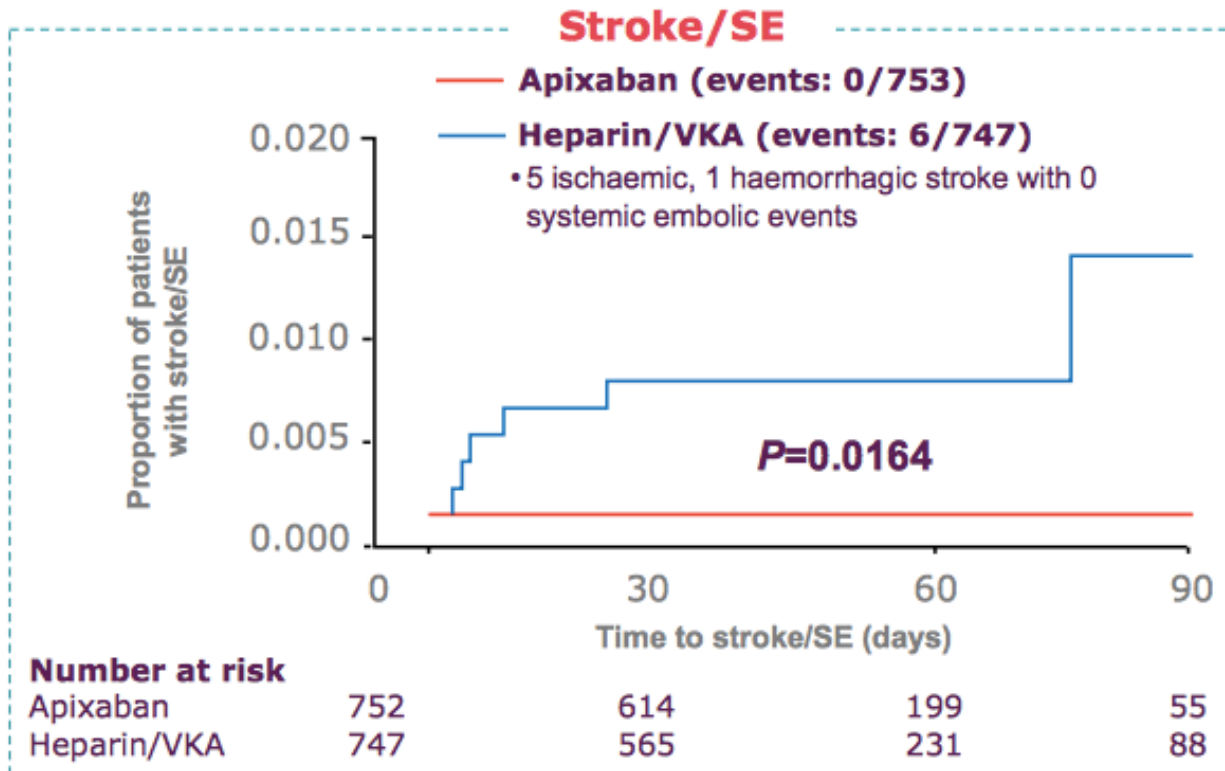
Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con <u>NACO</u> , en lugar de AVK o AAS, <u>para los pacientes con FA y ACV previo</u>	I	B

# EMANATE: Apixaban vs W en Cardioversión de FA





# EMANATE: Apixaban vs W en Cardioversión de FA



## Safety outcomes N = 1456

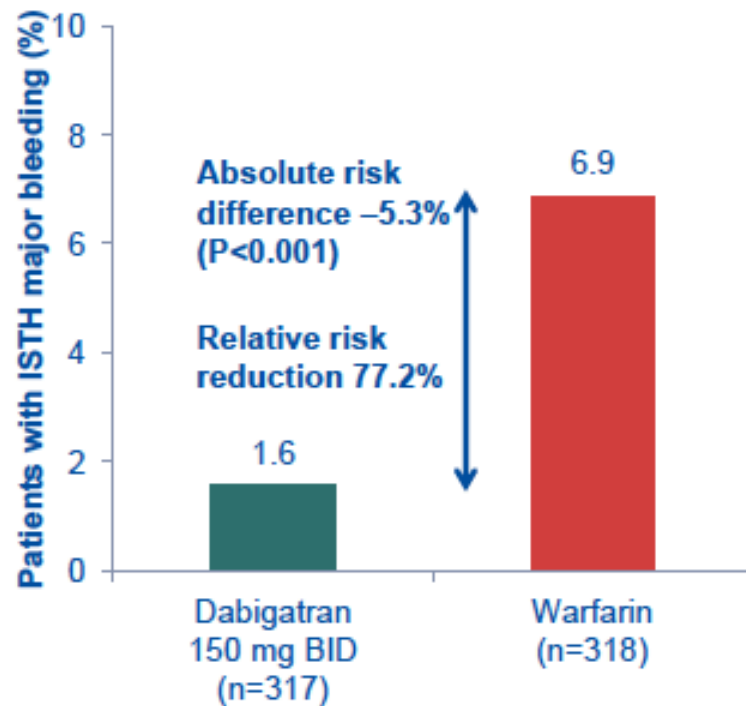
	Apixaban Total (n=735)	Apixaban Loading Dose Subset (n=342)	Heparin/VKA Total (n=721)
Major bleeds	3	(1)	6
Clinically relevant non-major bleeds	11	(4)	13

\*Randomised and received  $\geq 1$  dose of study medication (by treatment received)

**Loading dose for Apixaban: 10 mg  
 Imaging guided cardioversion**

## RE-CIRCUIT : Ablación de FA en presencia de Dabigatran 150 vs Warfarina.

Calkins H y cols. N Engl J Med 2017;376:1627-36.



	Dabigatran	Warfarin
Patients with ISTH MBEs, n	5	22
ISTH MBEs, n*	5	23†
Pericardial tamponade	1	6
Pericardial effusion	1	0
Groin bleed	2	2
Groin haematoma	0	8
GI bleed	1	2
Intracranial bleed	0	2
Pseudoaneurysm	0	1
Haematoma	0	2
<b>Required medical action</b>	<b>4</b>	<b>21</b>
Intervention/procedure	1	11

The uninterrupted regimen of dabigatran during ablation is not included in the product label

Major bleeding events (MBEs) during and up to 80 days after ablation

\*Based on number of events rather than number of patients. †One patient on warfarin had two adjudicated ISTH MBEs

Calkins et al. N Engl J Med 2017

## ACODs: Conclusiones

- Existen abundantes pruebas, en el mundo real, confirmando los resultados de los ensayos de eficacia.
- Los ACODs son efectivos y seguros. Muestran un perfil global más beneficioso que las AVK.
- Las hemorragias GI siguen siendo un problema.
- Pudieran no ser coste-efectivos en nuestro medio en el momento actual.

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

Cuando debe iniciarse la ACO ?

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

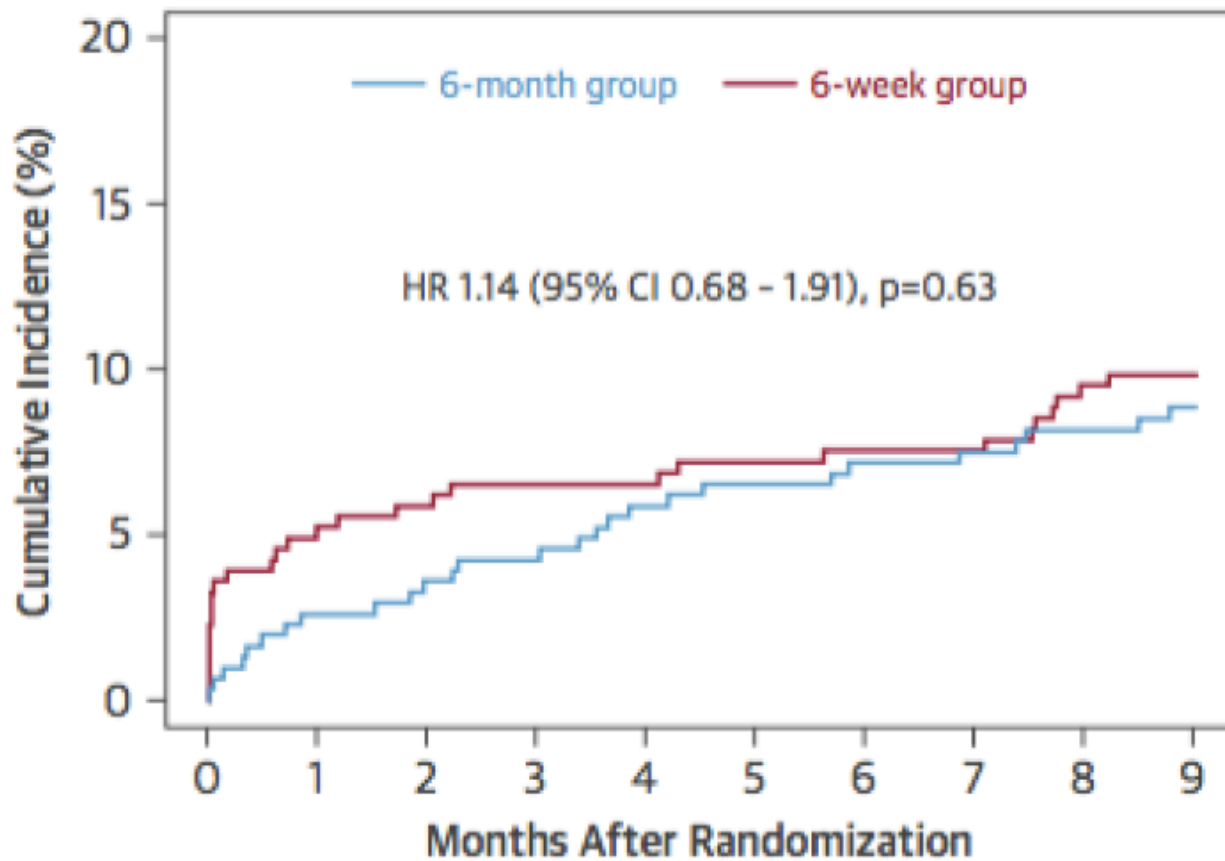
➤ **ACO en p. que requieren antiagregación adicional**

Oclusión de la Orejuela Izquierda

Conclusión

## ISAR-TRIPLE:

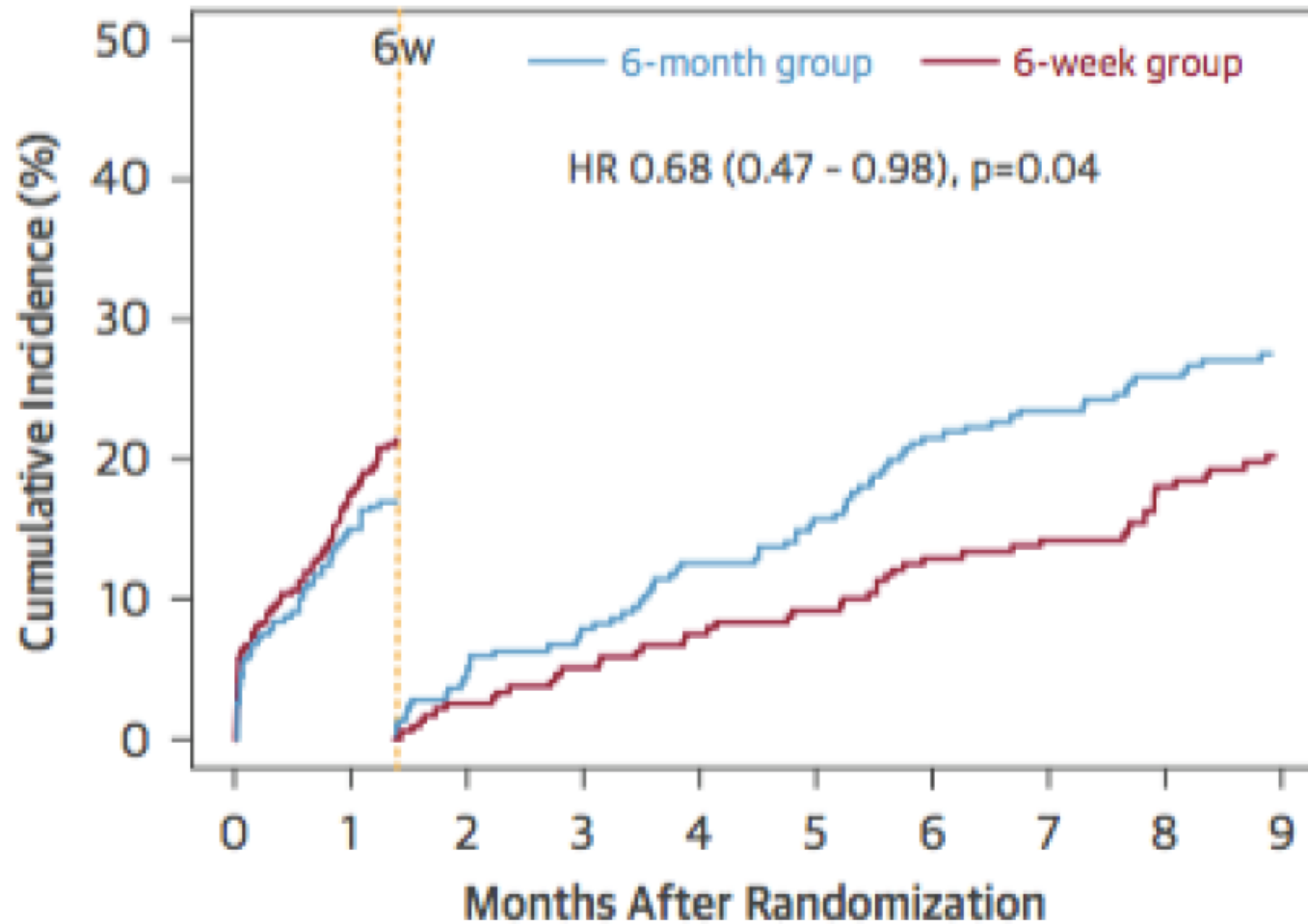
### Duración óptima de la triple terapia post stent farmacoadactivo



Composite of death, MI,  
stent thrombosis, stroke or  
TIMI major bleeding

## ISAR-TRIPLE:

### Duración óptima de la triple terapia post stent farmacoadactivo

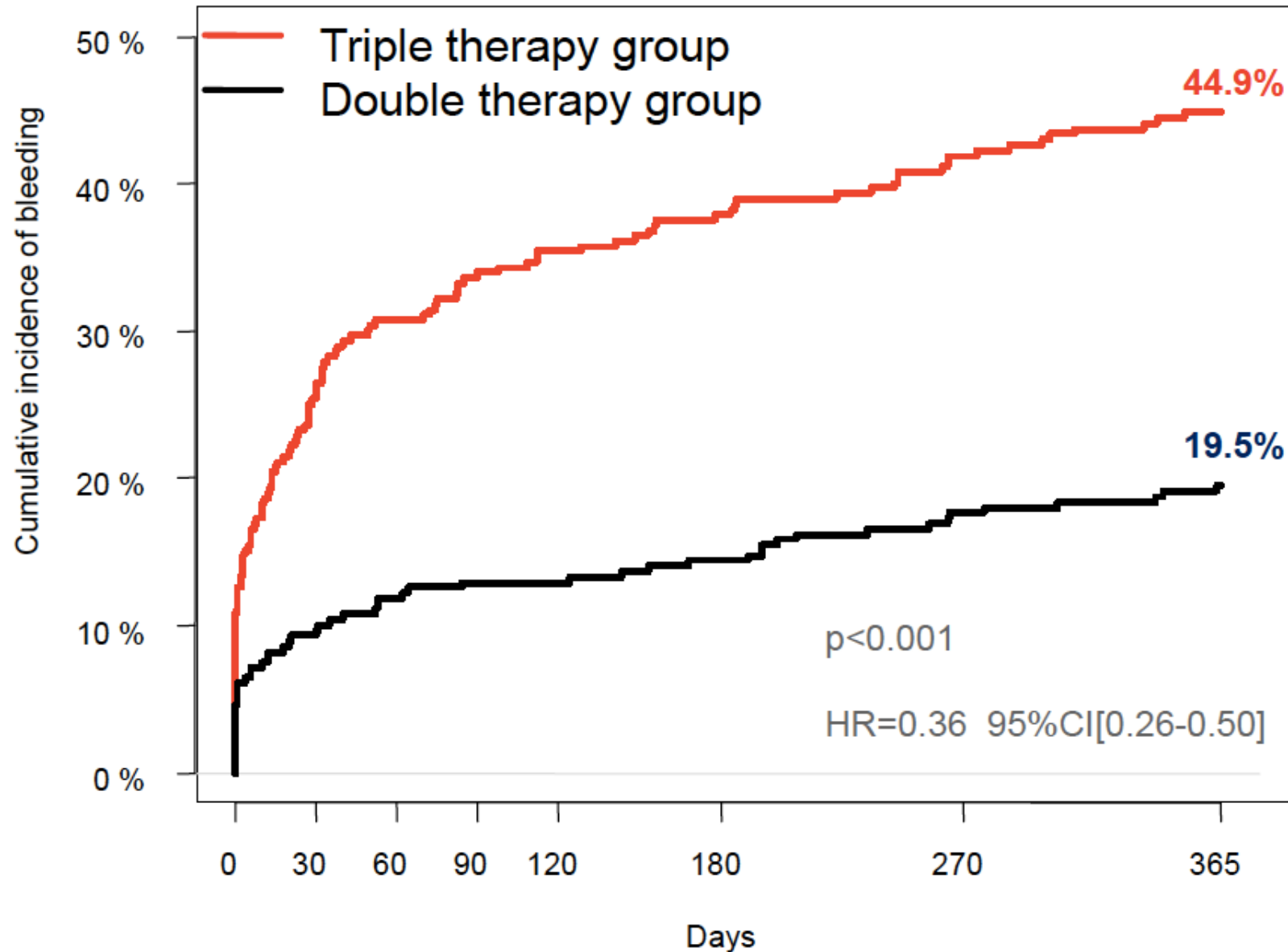


**WOEST**

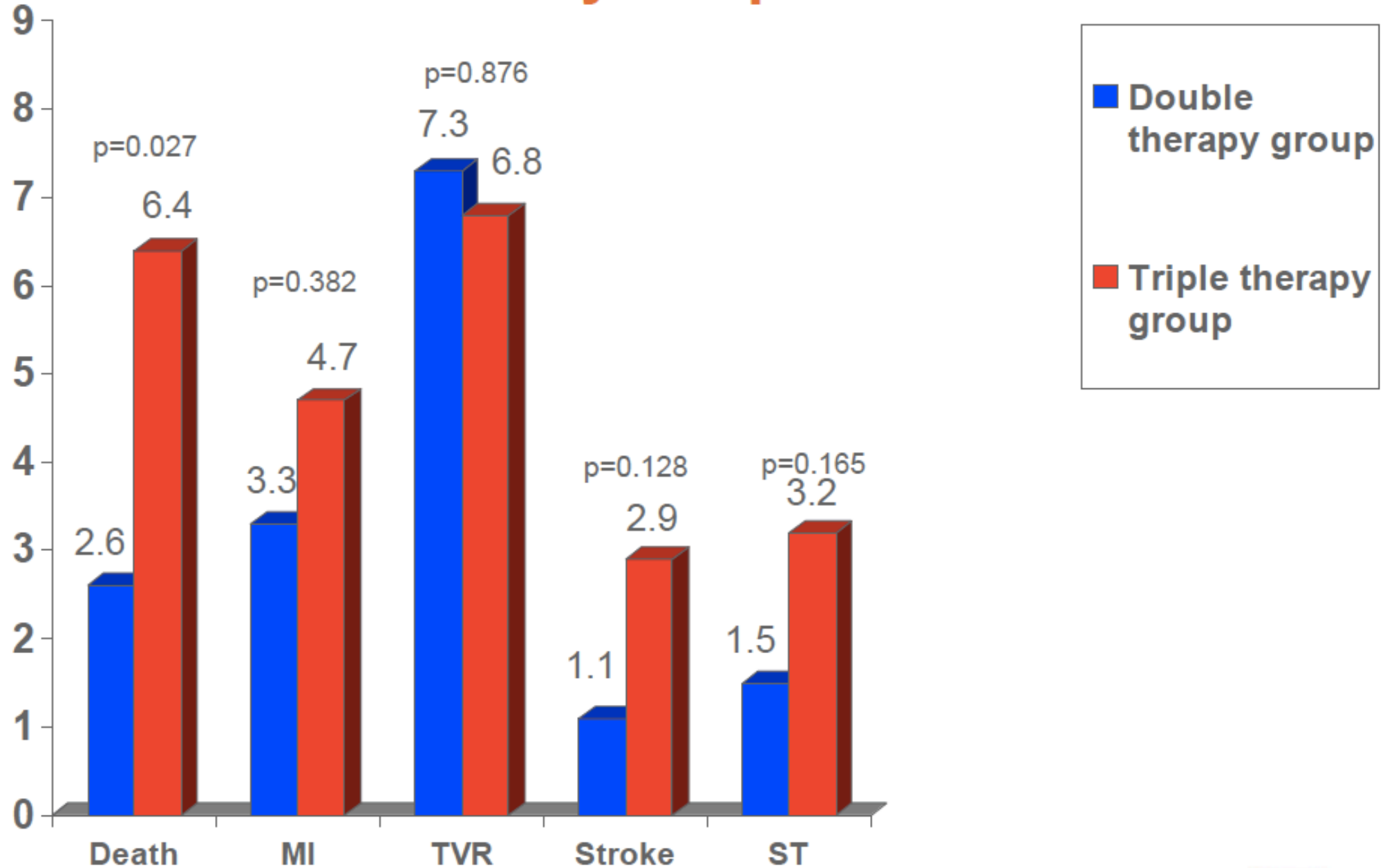
573 p. en 15 centros de Bélgica y Holanda. Aleatorizado pero abierto.

W + Clopidogrel vs W + DAP Lancet 2013

## Primary Endpoint: Total number of bleeding events



# Secondary Endpoint

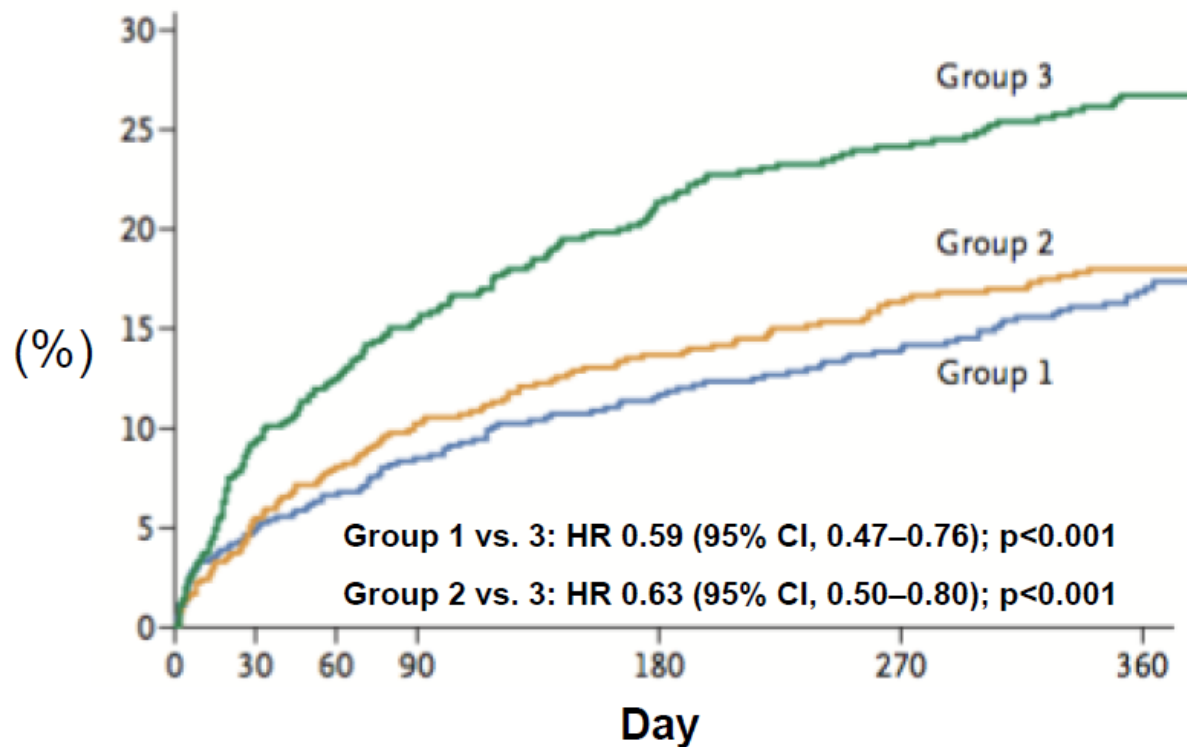


MI=any myocardial infarction; TVR= target vessel revascularisation (PCI + CABG); ST= stent thrombosis



# PIONEER AF-PCI: Rivaroxaban 15 mg + iP2Y<sub>12</sub> vs W + DAP

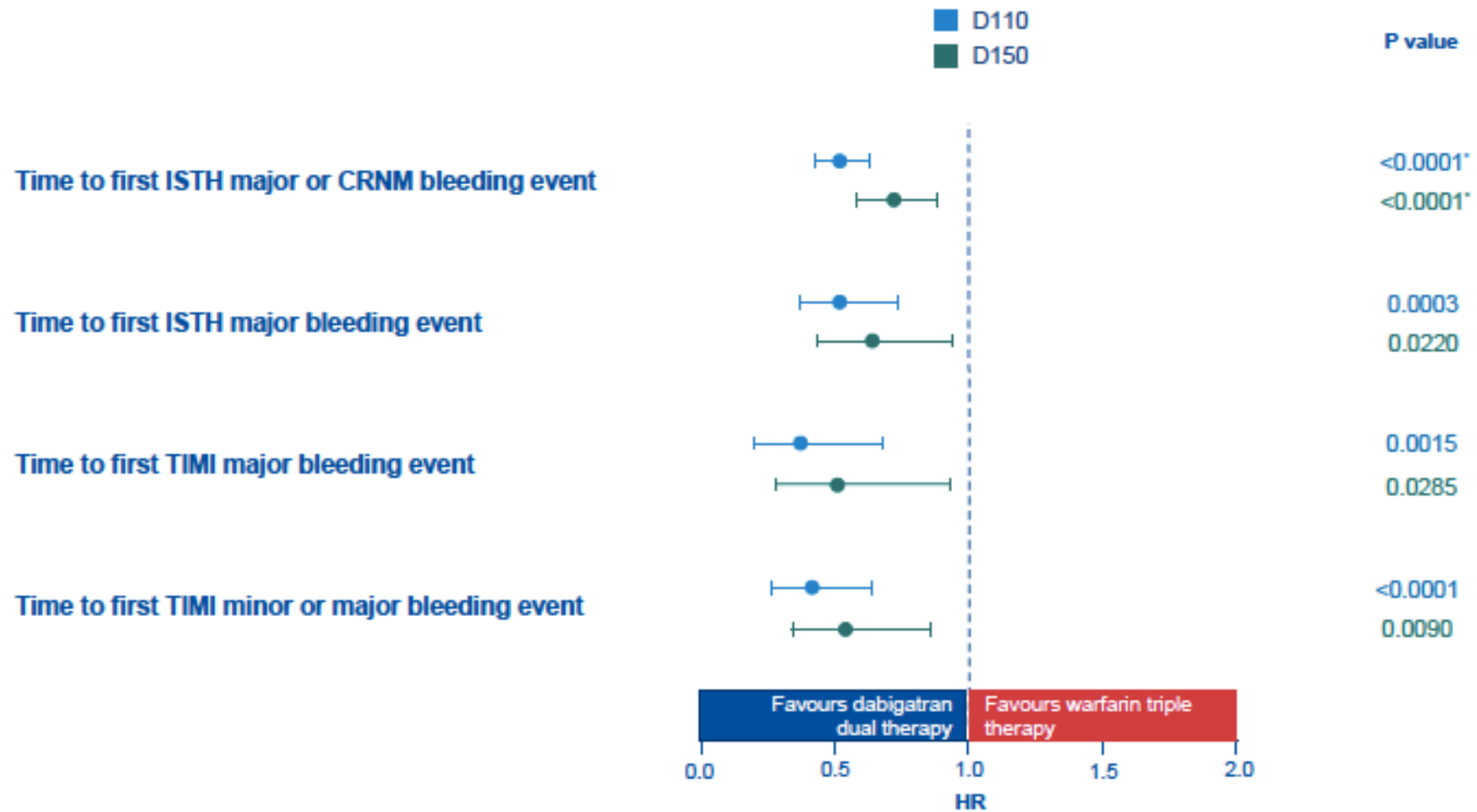
**Group 1:** rivaroxaban 15 mg OD + P2Y<sub>12</sub> inhibitor; **Group 2:** rivaroxaban 2.5 mg BID + DAPT; **Group 3:** adjusted-dose VKA + DAPT



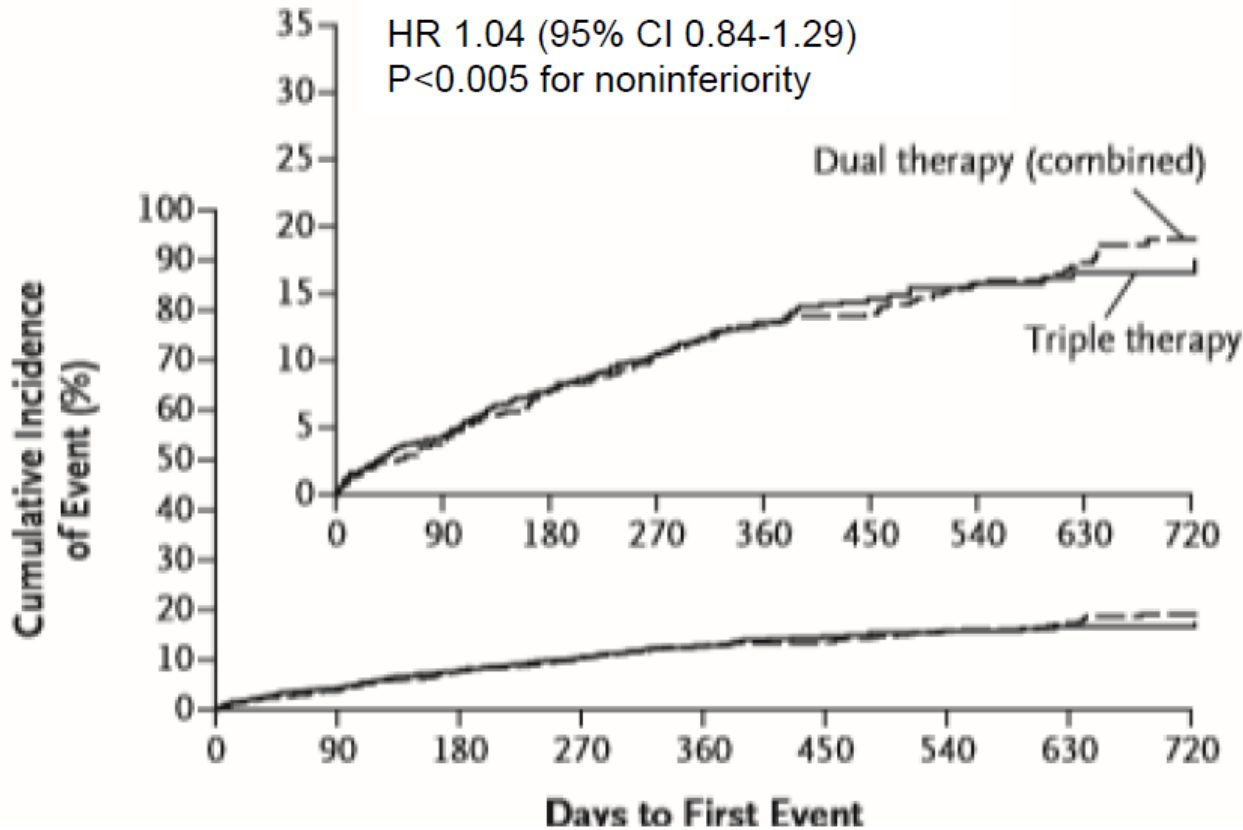
## Clinically significant bleeding:

composite of TIMI major or minor bleeding or bleeding requiring medical attention

# RE-DUAL PCI: Dabigatran + iP2Y<sub>12</sub> vs W + DAP



# RE-DUAL PCI: Dabigatran + iP2Y<sub>12</sub> vs W + DAP



Composite of TE events (MI, stroke, systemic embolism), death or unplanned revascularization



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

**The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation**

# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

Cuando debe iniciarse la ACO ?

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

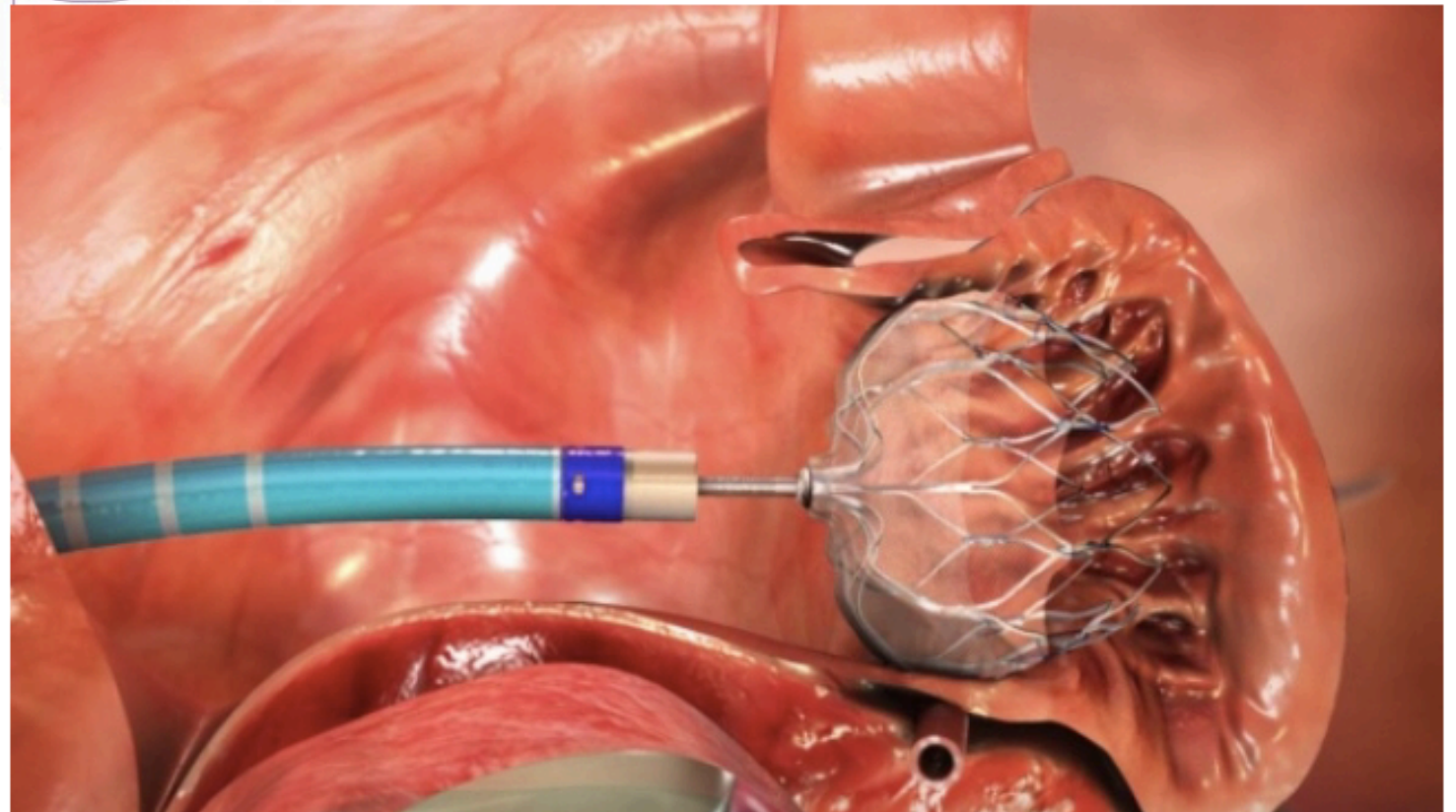
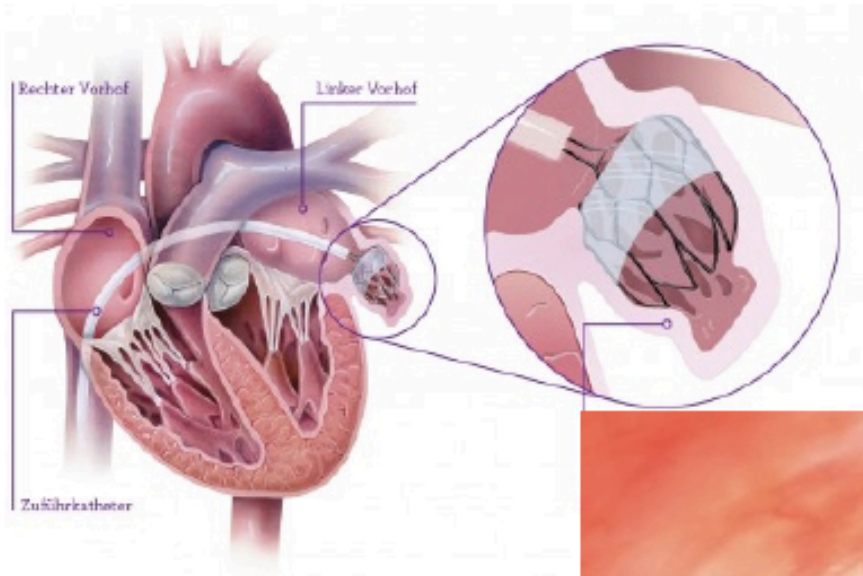
ACO en p. que requieren antiagregación adicional

➤ **Oclusión de la Orejuela Izquierda**

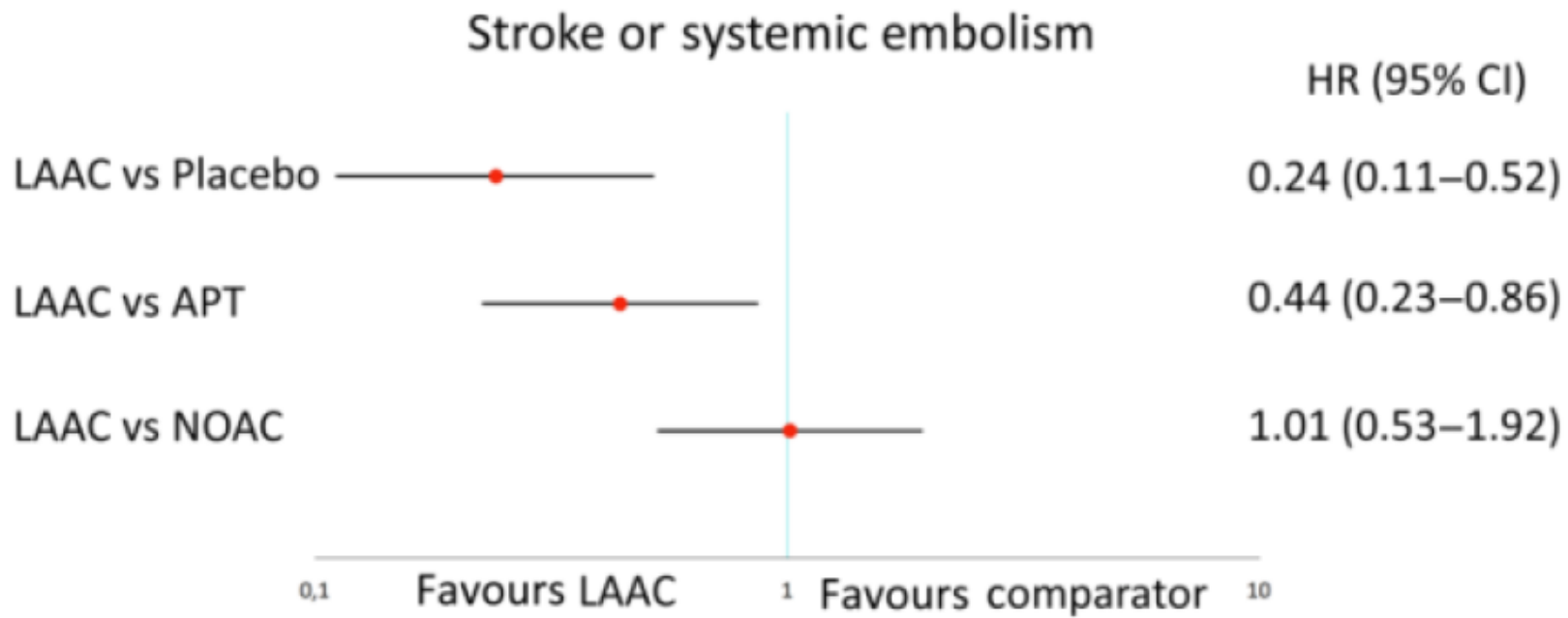
Conclusión

# Alternative for patients w/o OAC option

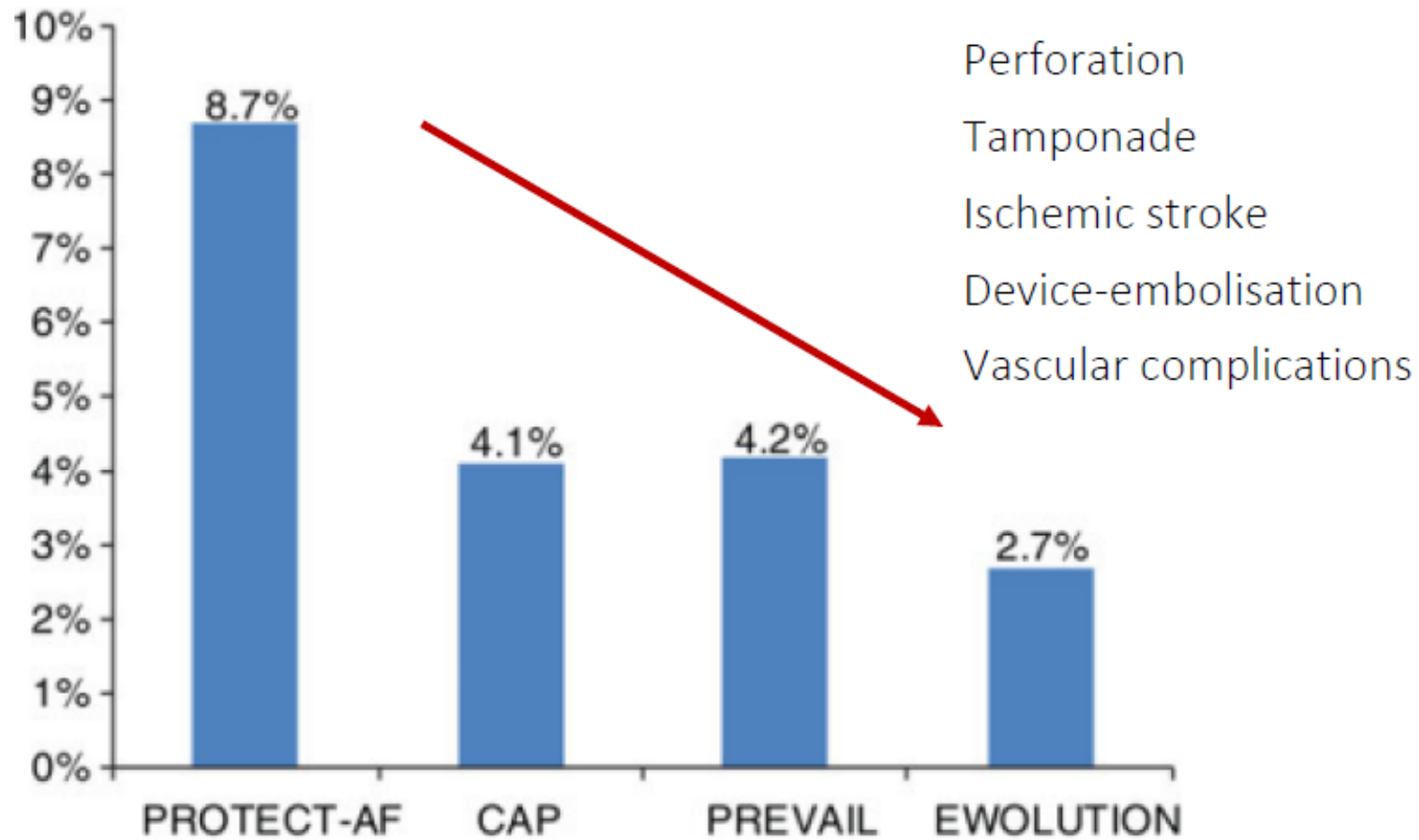
## LAA occluder



Network metaanalysis NOACs vs Warfarin



## Complication rates



# TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR

Determinantes del riesgo trombótico y hemorrágico

Cuando debe iniciarse la ACO ?

ACO con antivitamina K (acenocumarol o warfarina)

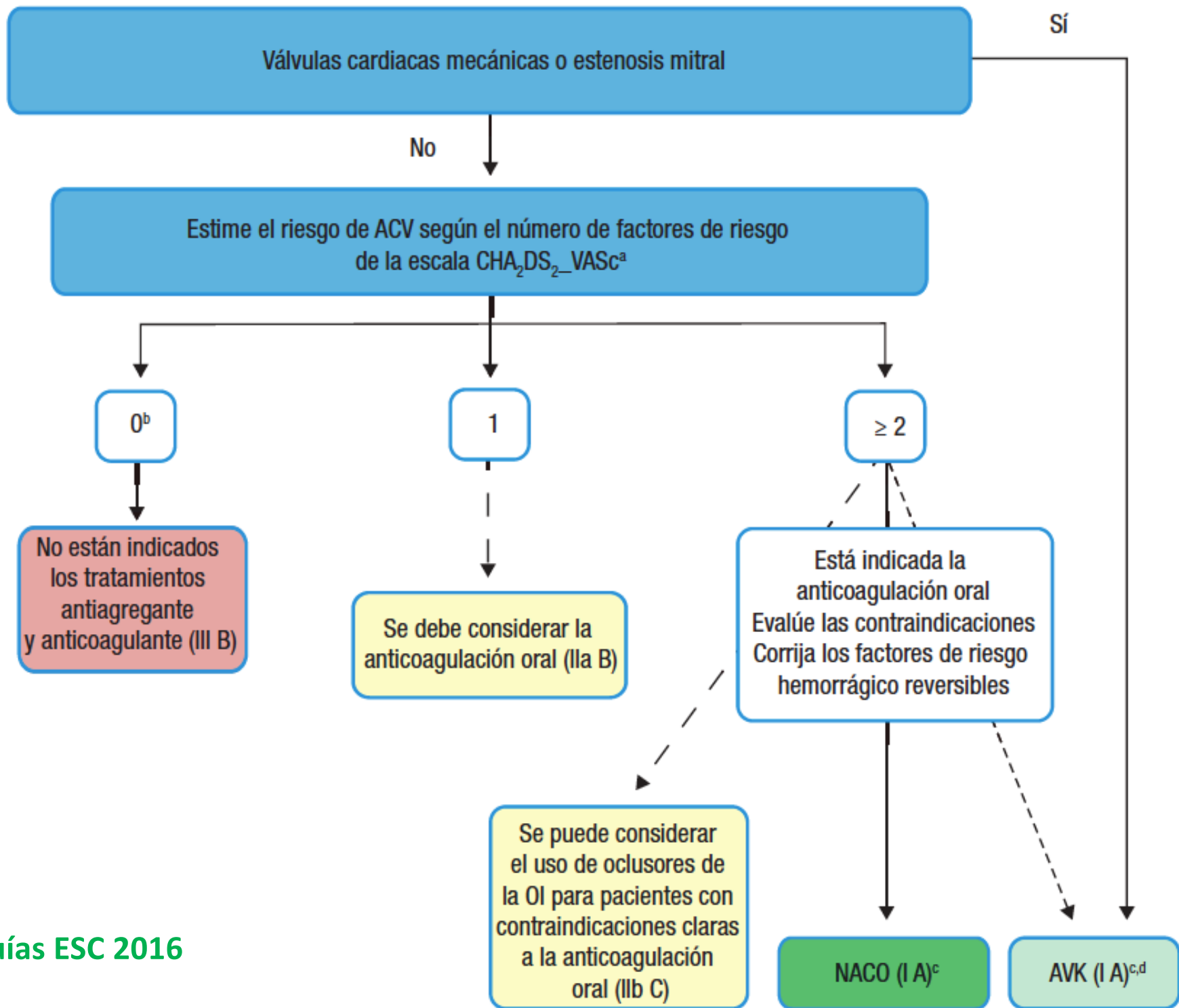
ACODs vs ACOavk. Eficacia y efectividad

ACO en p. que requieren antiagregación adicional

Oclusión de la Orejuela Izquierda

➤ **Conclusión**

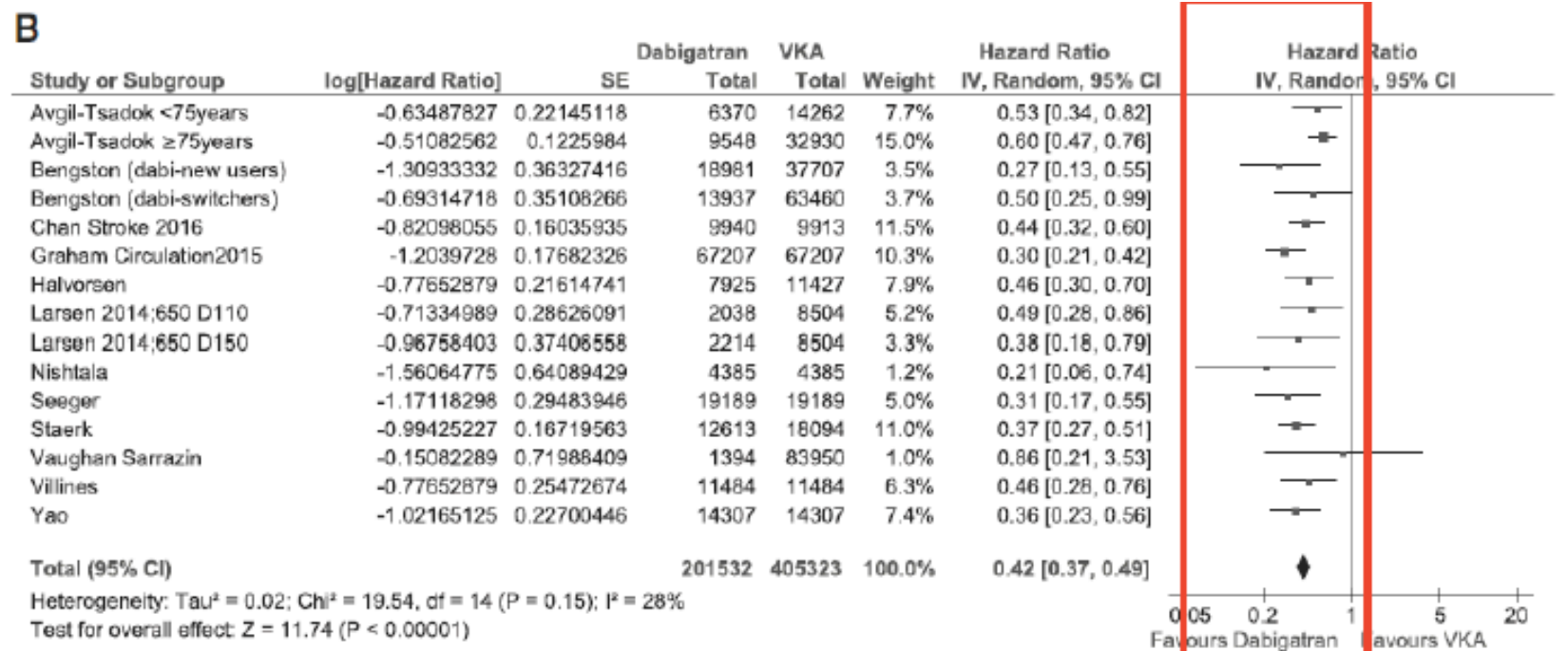




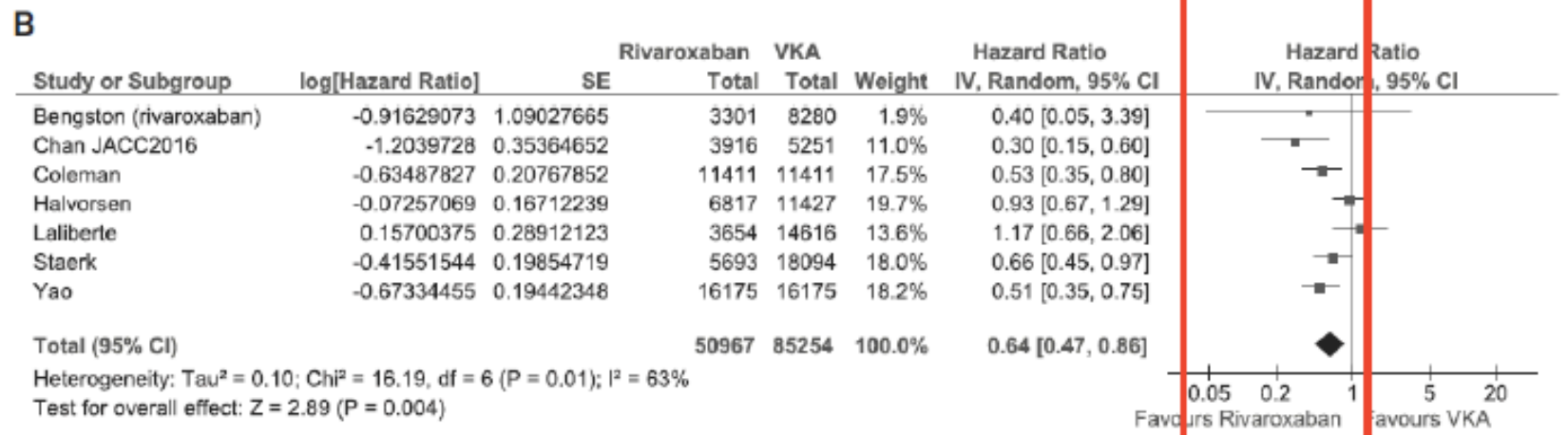


# Intracranial hemorrhage:

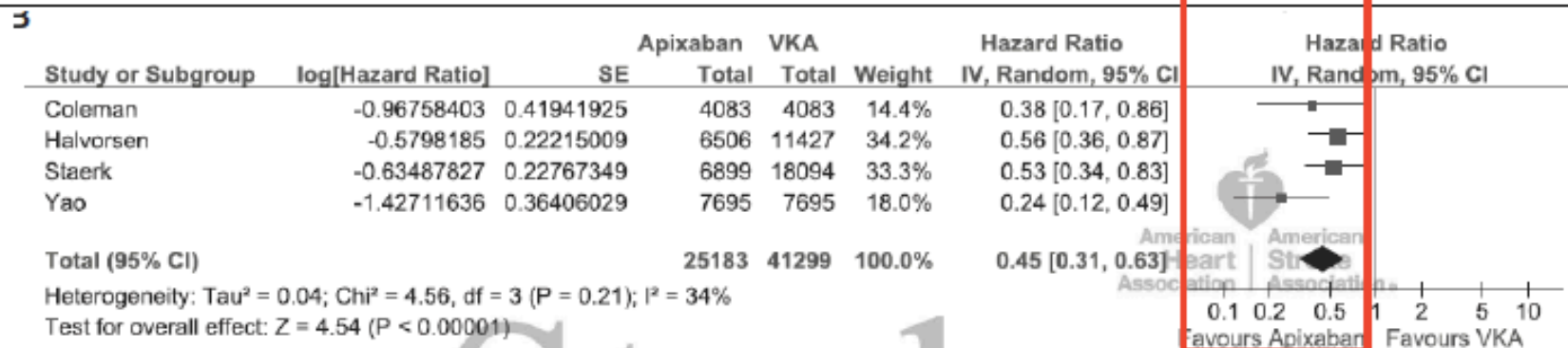
## Dabigatran



## Rivaroxaban

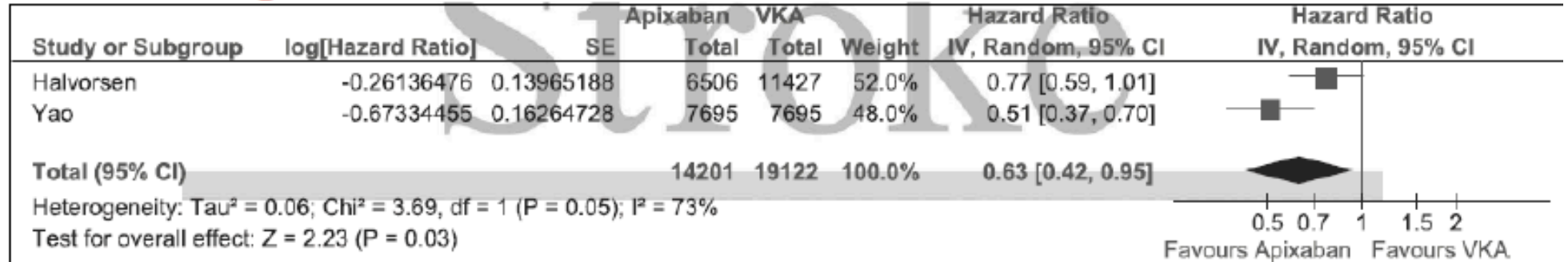


## Apixaban

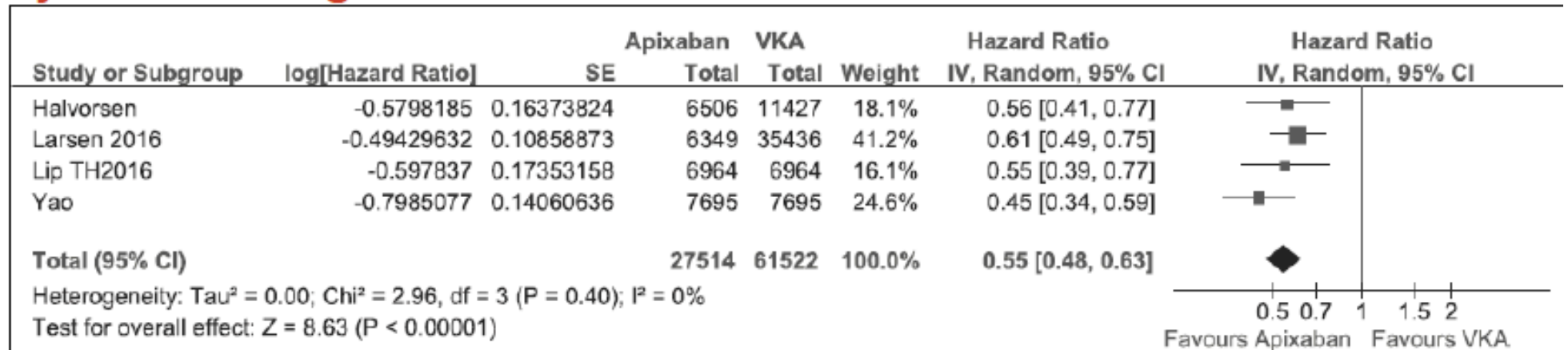


# Apixaban

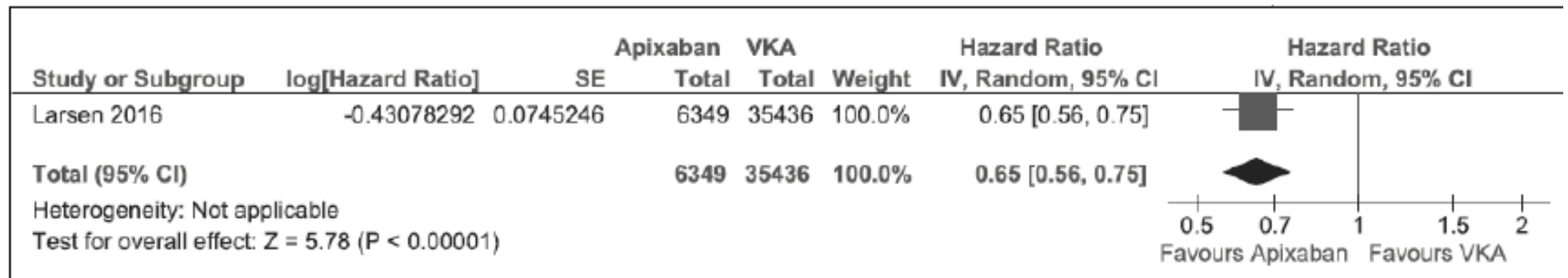
## GI hemorrhage



## Major hemorrhage



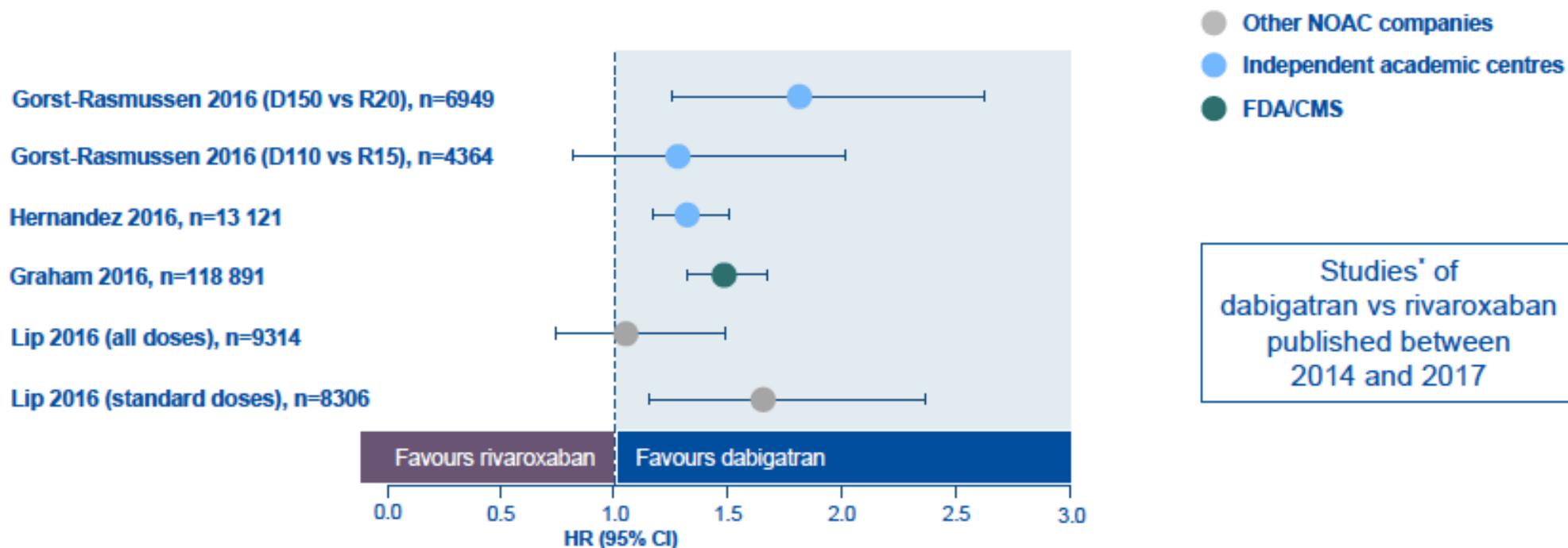
## Death



## Summary of numerous real-world studies of dabigatran vs rivaroxaban

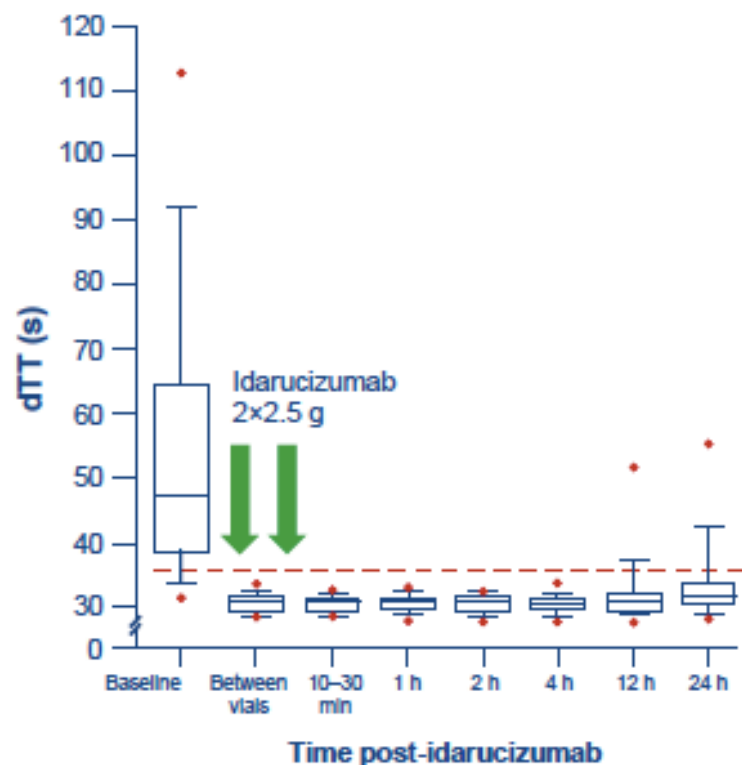
*Not for direct comparison between studies – no inter-study conclusions may be drawn*

Risk of major bleeding with dabigatran vs rivaroxaban

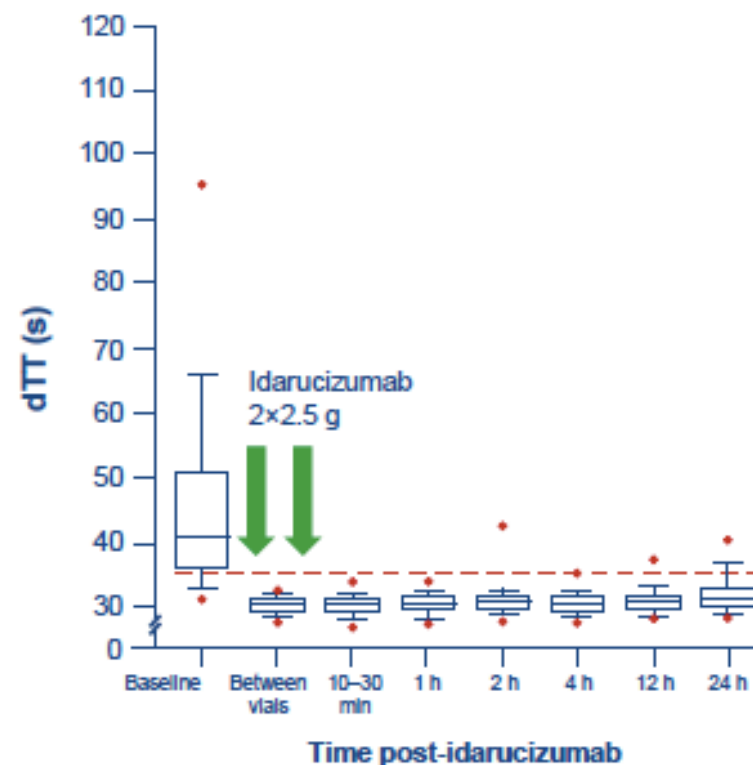


# RE-VERSE AD results: immediate, complete, and sustained reversal of dabigatran anticoagulation, based on dTT

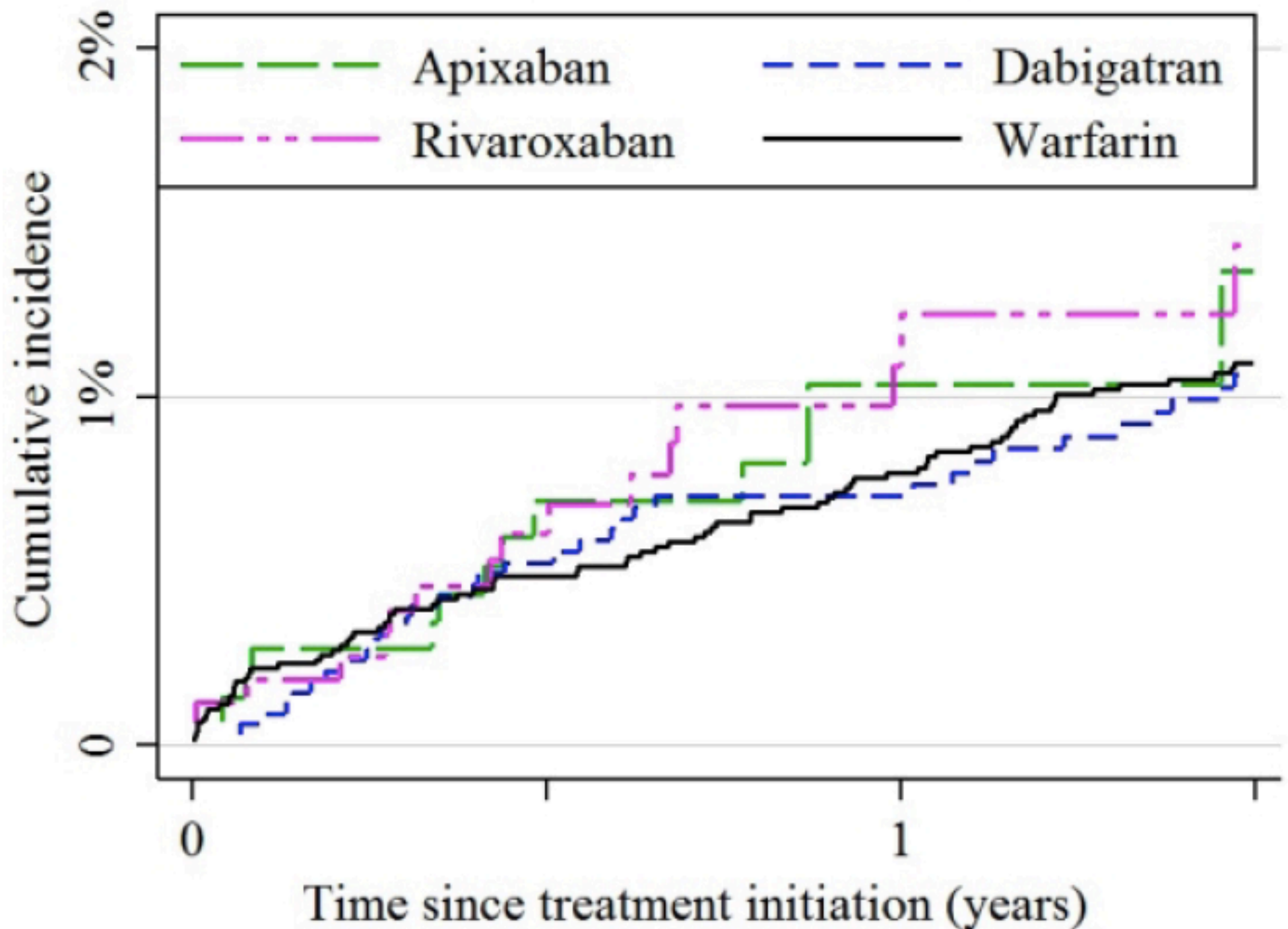
Group A: Uncontrolled bleeding (n=293)



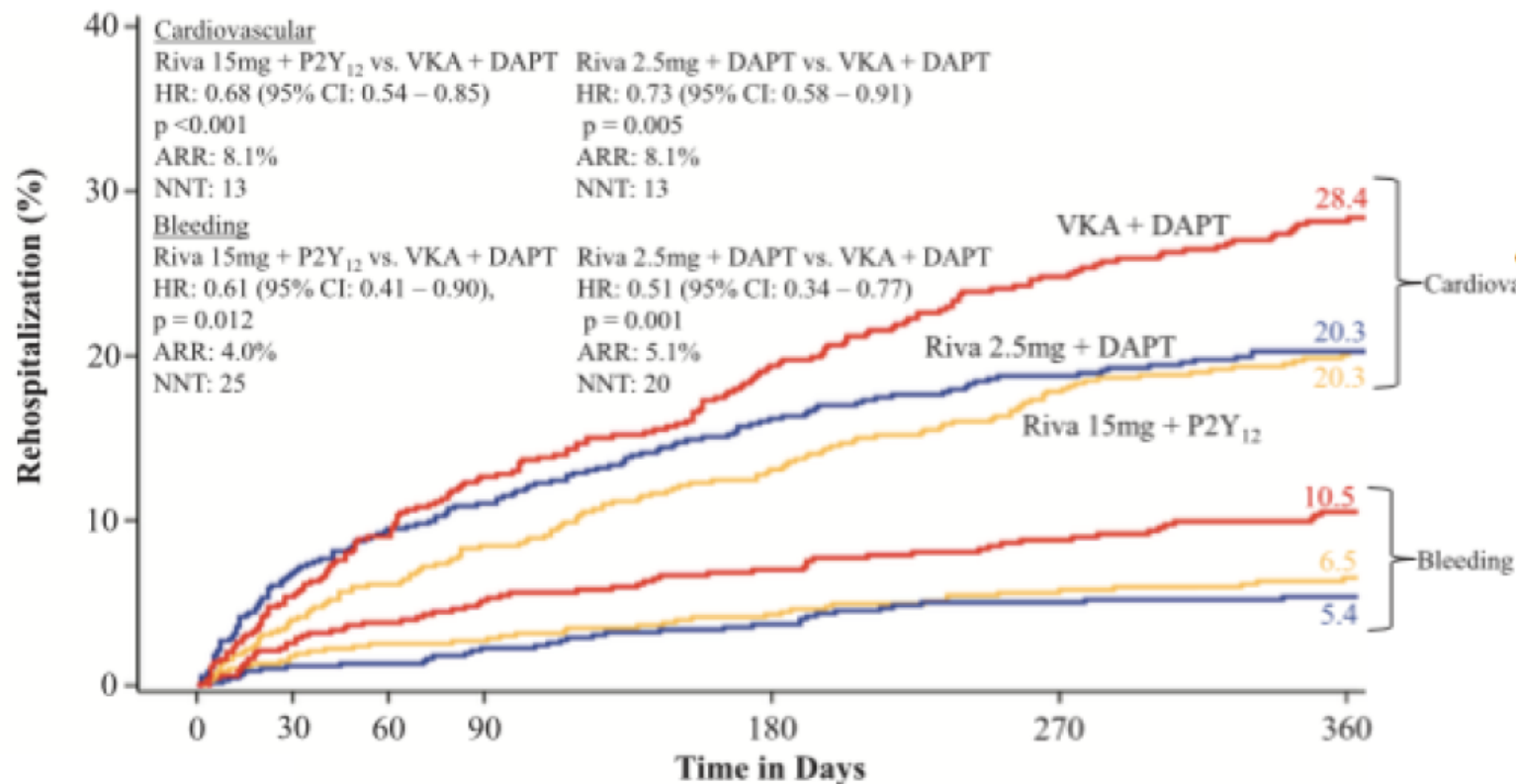
Group B: Emergency surgery or procedure (n=195)



# Risk of thromboembolism



# PIONEER AF-PCI trial: re-hospitalization by cause



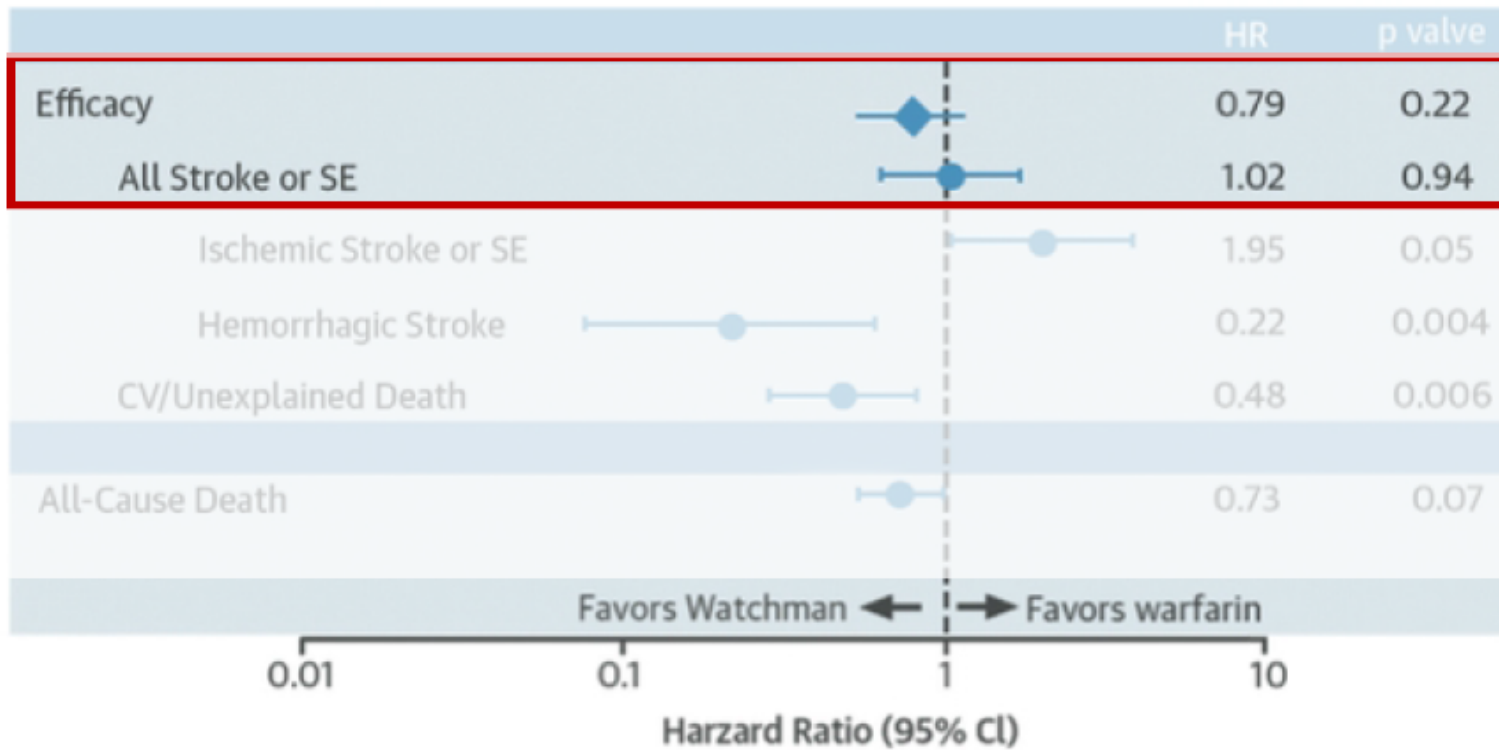
## NOTE

CV events also included valvular or vascular disease, pace-maker/ICD implantation, arrhythmia ablation, hypertension, etc.



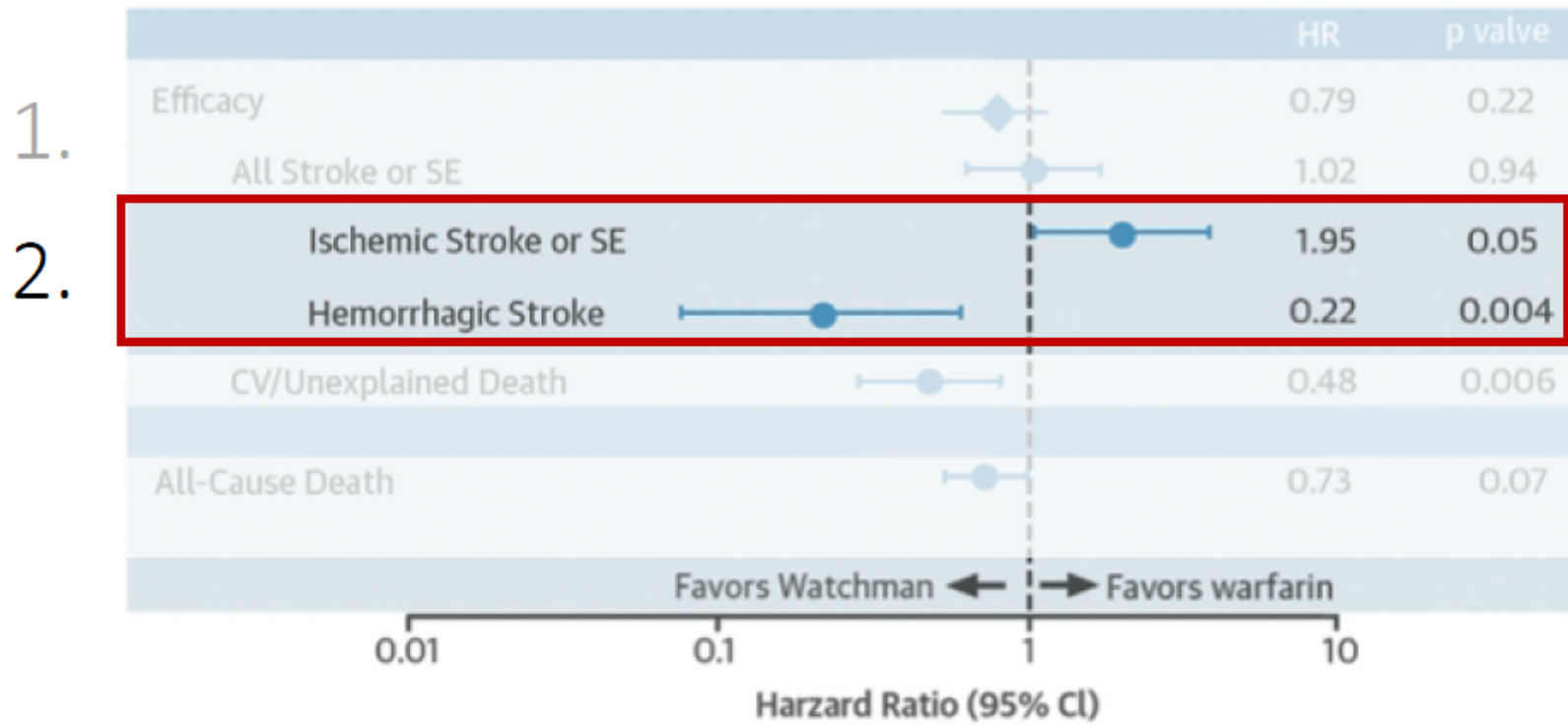
# Patient-level metaanalysis

1.

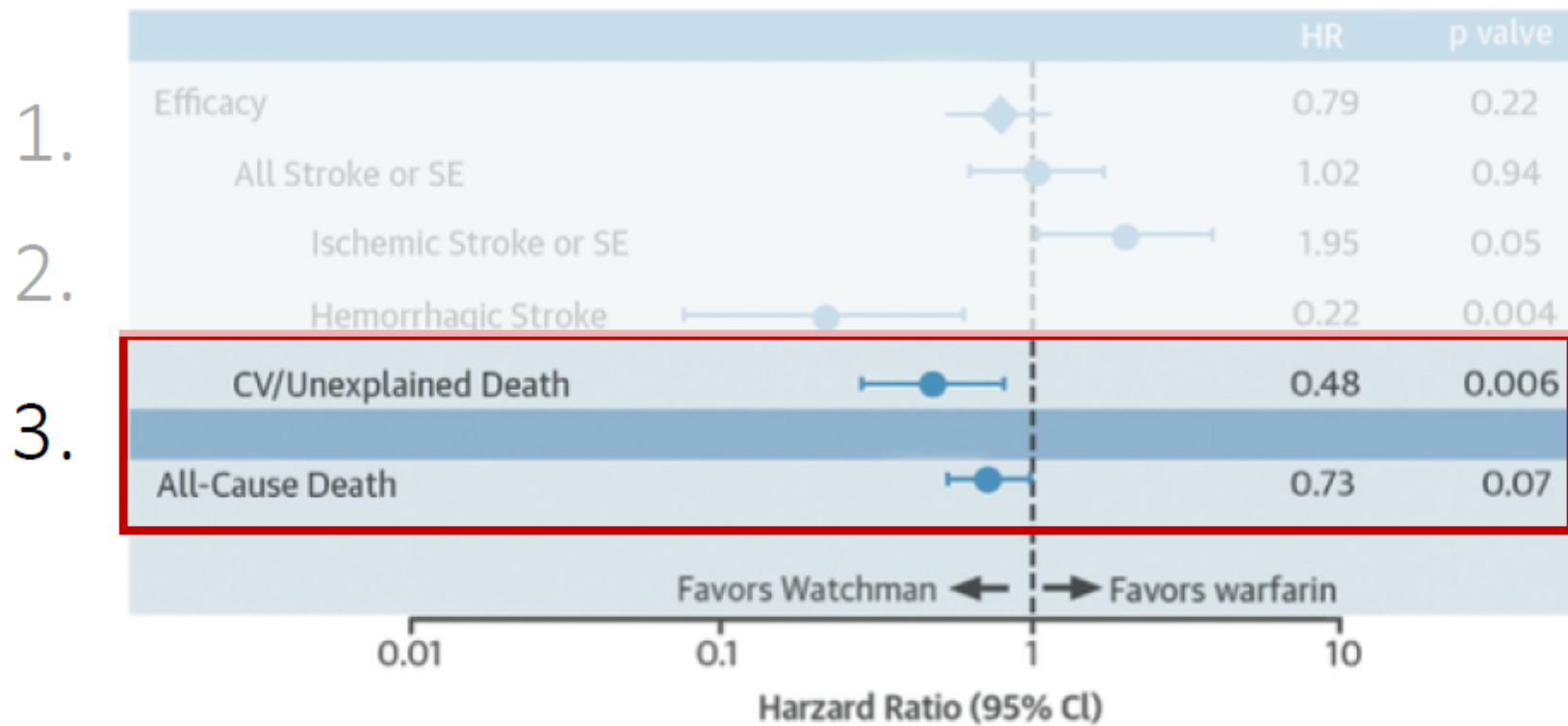


Holmes et al., JACC 2015

## Patient-level metaanalysis



## Patient-level metaanalysis



**SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score** (Apostolakis S Chest 2013, Roldán V Am J Med 2015) :

**Sex** (woman),

**Age** (<60 years);

**Medical history** (at least 2 of the following: hypertension, diabetes, coronary artery disease/myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease)

**Treatment** (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control) [**all 1 point**]

current **Tobacco use** (**2 points**)

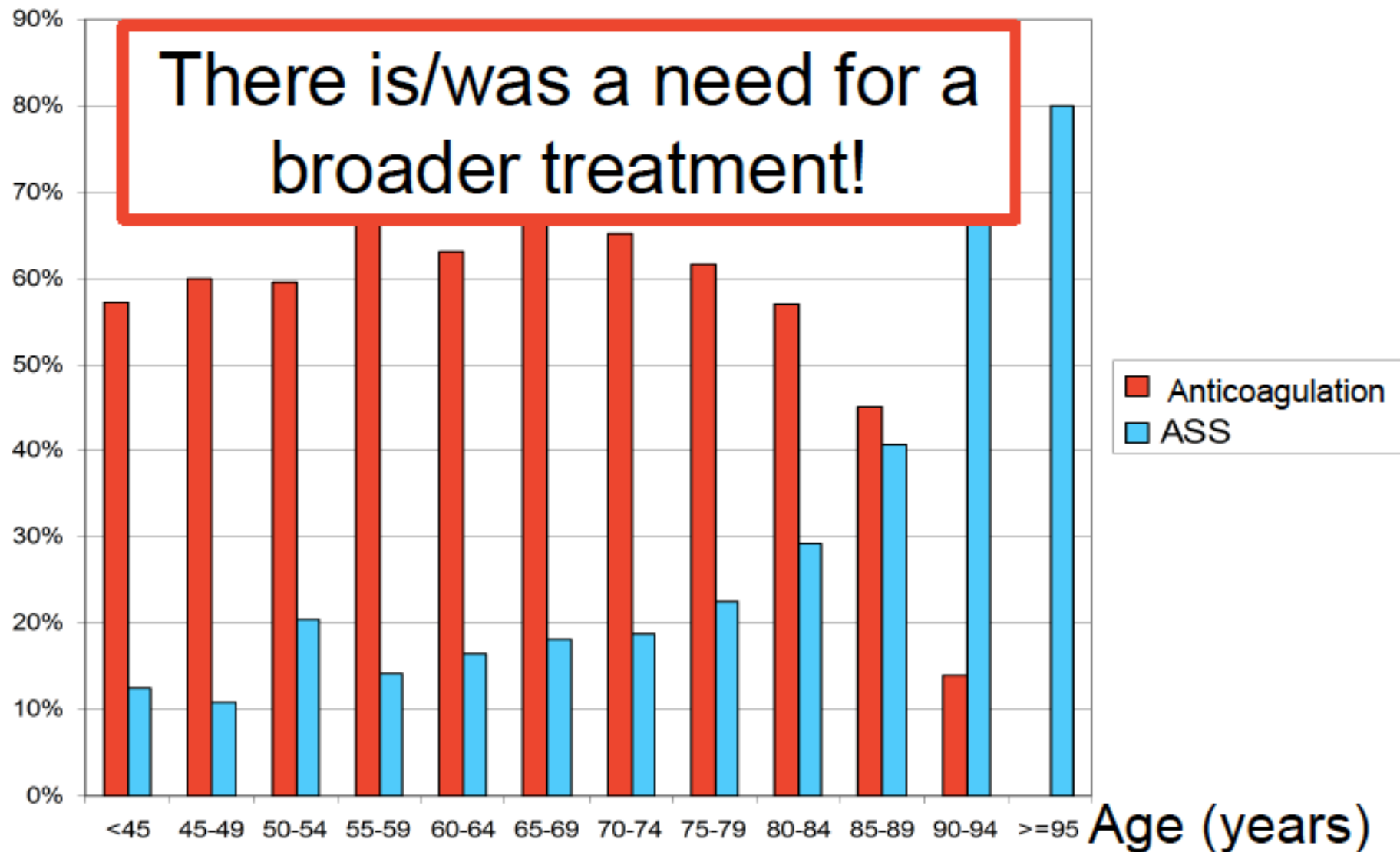
**Race** (non-Caucasian; **2 points**)

0 o 1: alta probabilidad de mantener tiempo en rango terapeutico en torno a 70% con antivitaminas K

# Antithrombotic and anticoagulation regimen in high risk patients

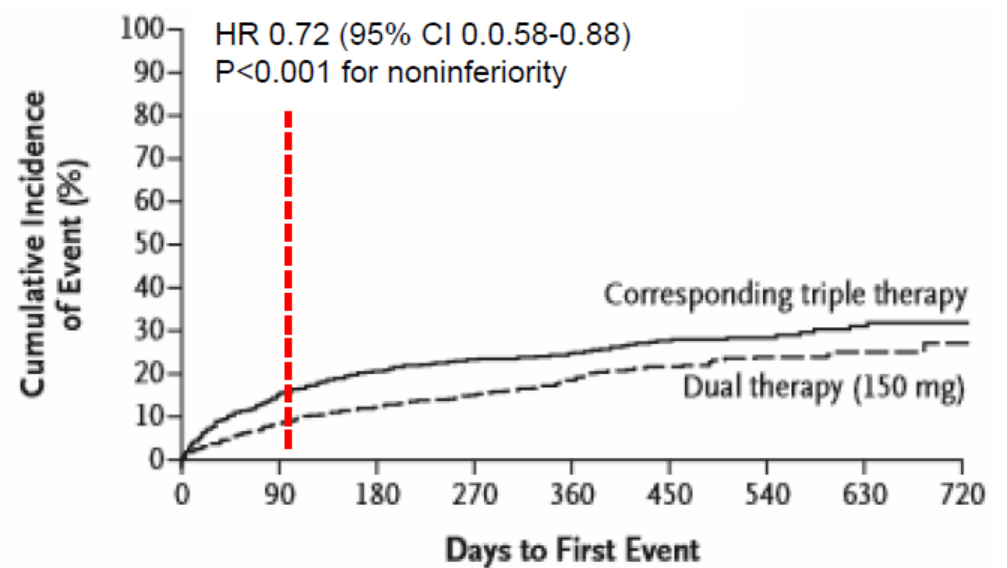
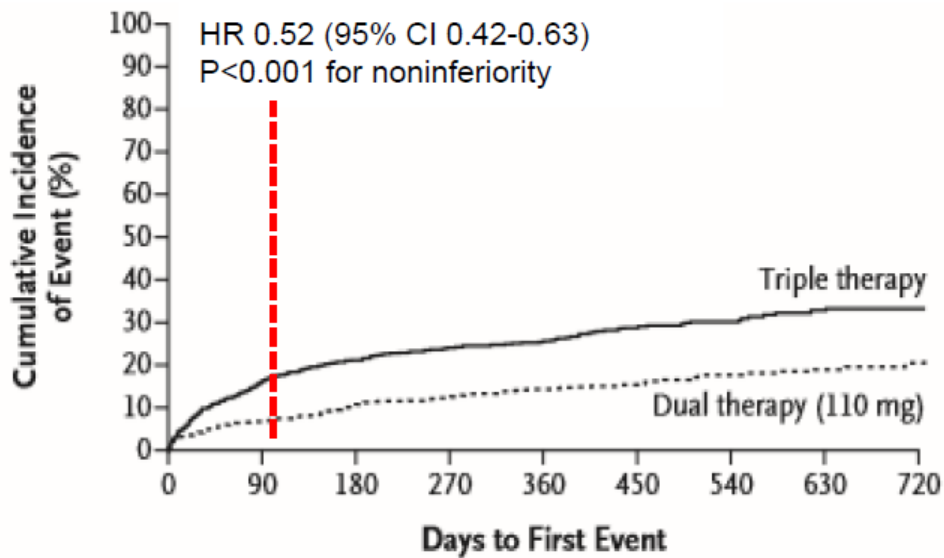
German AF-NET (Näbauer M. et al., unpublished data)

n = 4647 patients with high and very high stroke risk



# RE-DUAL PCI: Dabigatran + iP2Y<sub>12</sub> vs W + DAP

Major or CRNM bleeding



Adapted from Cannon CP et al. N Engl J Med 2017:epub Aug 27