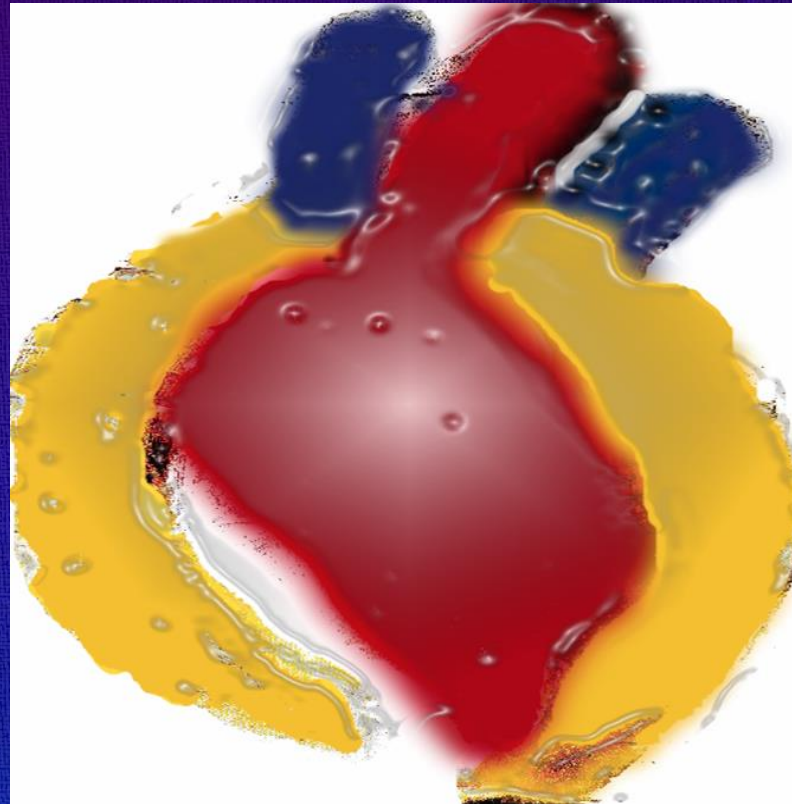


SEIS COSAS QUE DEBE SABER UN MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE LA FA Y PREVENCIÓN DEL ICTUS

Gonzalo Marcos Gómez

Cardiólogo

Complejo hospitalario Universitario de Cáceres



CONFLICTOS DE INTERÉS

He participado en los programas de formación clínica en el uso de los nuevos anticoagulantes para:

- Boheringer Ingelheim (Dabigatrán- Pradaxa [®]).
- Bayer-Almirall (Rivaroxabán- Xarelto [®]).
- BMS-Pfizer (Apixabán- Eliquis [®]).
- Daichi- Sankyio (Edoxabán-Lixiana [®]).

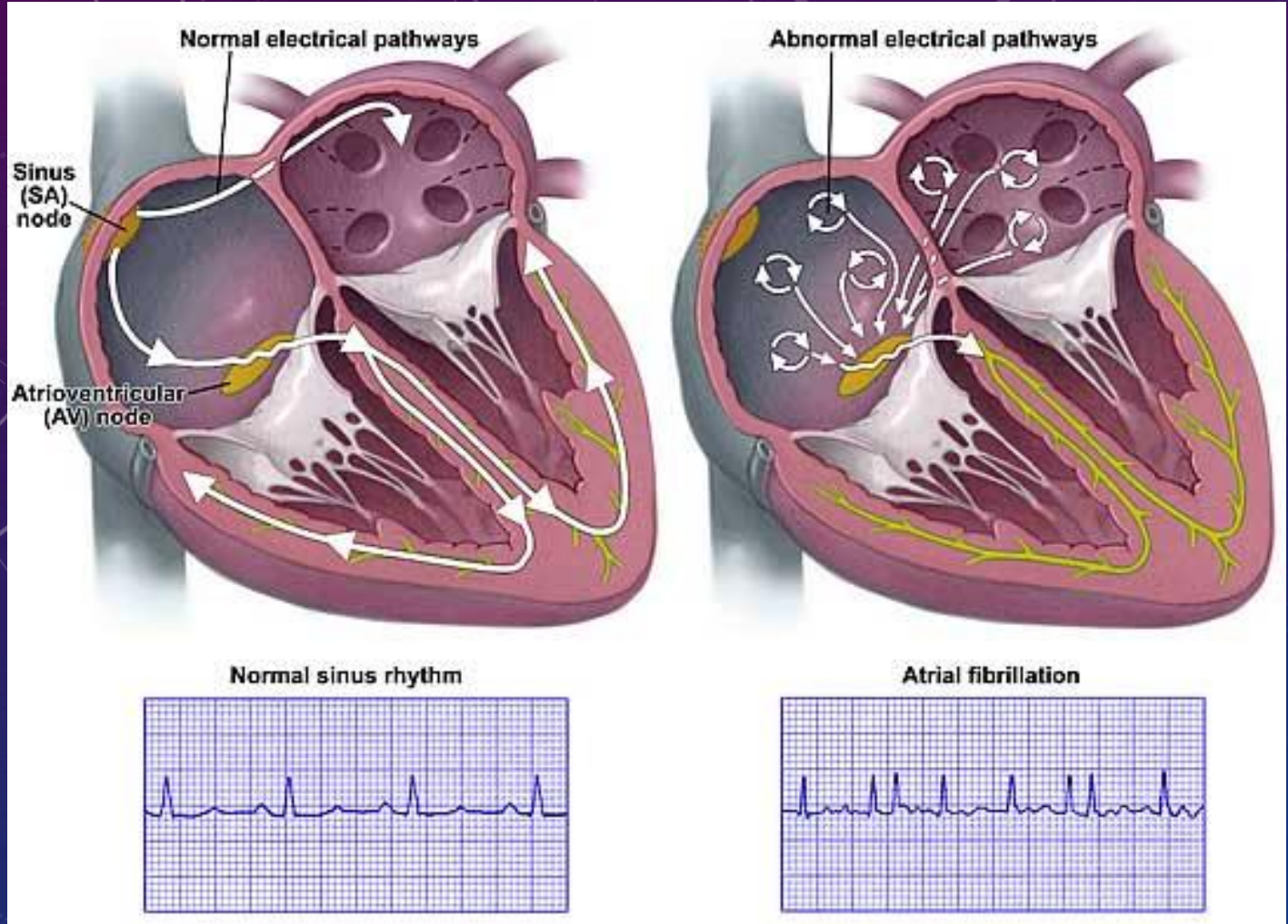
DIGA LO QUE VA A DECIR

Prevención de ictus en FA : 6 cosas que debe saber un médico de atención primaria sobre la FA y prevención del ictus

1. ¿Qué es una fibrilación auricular?
2. ¿Cómo diagnosticar una fibrilación auricular?
3. ¿Por qué es importante el diagnóstico, tratamiento y prevención precoz del ictus en mi paciente con FA y cómo puedo saber su riesgo de sufrir un ictus?
4. ¿Qué es una FA valvular y qué no es una FA valvular, y qué pruebas necesito para hacer un diagnóstico de FAV vs FANV?
5. ¿La fibrilación auricular es un problema frecuente?
6. ¿Qué opciones de tratamiento han existido hasta la fecha y existen para prevenir el ictus y qué nuevas alternativas hay?

1.- ¿Qué es una fibrilación auricular?

- Arritmia auricular que no precisa de los ventrículos o del tejido de conducción normal para su mantenimiento.
- AURÍCULAS: Estado de activación “caótica” del miocardio auricular por múltiples frentes u “ondas” de activación simultáneos.
- VENTRÍCULOS: La frecuencia de contracción ventricular depende de la CONDUCCIÓN AV.
- **NODO AV**
 - Características especiales frenadoras de la conducción AV.
 - Influencia del tono vagal y simpático.
 - Grado de bloqueo espontáneo o farmacológico.



MECANISMO

Aumento automatismo

Reentrada

Uno o más focos

Uno o más circuitos

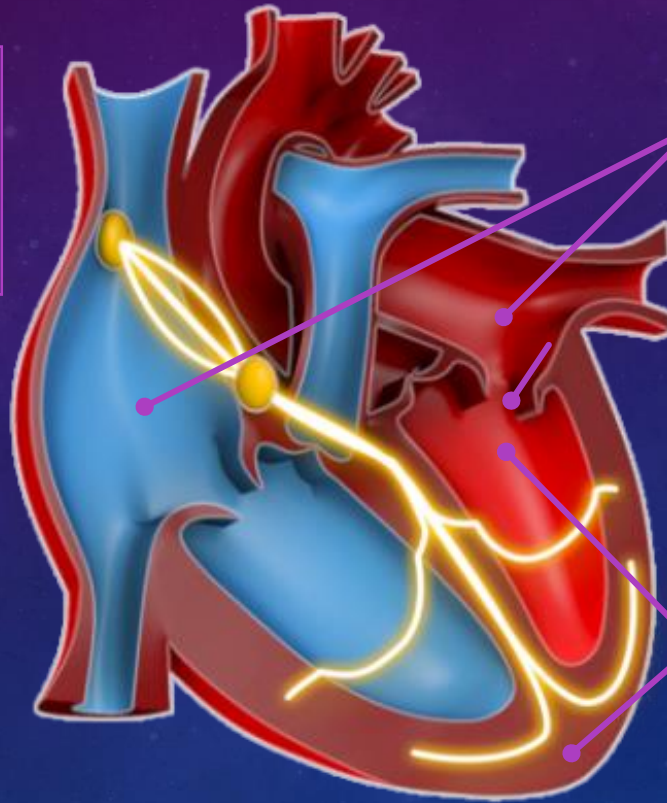
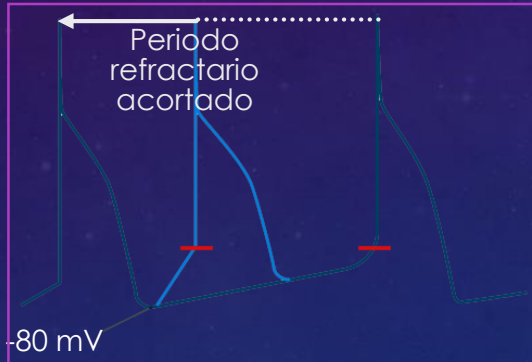
REMODELADO ELECTRICO

REMODELADO ANATÓMICO

AUTOPERPETUACION

EL TIEMPO EN NUESTRA CONTRA: CON EL TIEMPO, LA FA CAUSA REMODELADO AURICULAR

- **Remodelado eléctrico**
- Acortamiento de los periodos refractarios auriculares
- Se produce rápidamente (en varios días) y contribuye a la mayor estabilidad de la FA



- **Remodelado contráctil**
- Contractilidad auricular reducida
- Ectasia sanguínea y formación de trombos
- Puede llevar a una dilatación auricular que altera aún más sus propiedades electrofisiológicas
- Se produce rápidamente

- **Remodelado estructural**
- Cambios histológicos
- Agrandamiento de la aurícula izquierda y de la orejuela auricular izquierda
- Disminución del gasto cardíaco
- Ocurre después de un periodo de semanas a meses

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS QUE PRECEDEN A LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

TABLA 4. Anomalías estructurales asociadas a la fibrilación auricular

Alteraciones de la matriz extracelular

- Fibrosis intersticial y de reemplazo
- Cambios inflamatorios
- Depósito amiloide

Alteraciones de los miocitos

- Apoptosis
- Necrosis
- Hipertrofia
- Desdiferenciación
- Redistribución de las *gap junctions*
- Acumulación de sustratos intracelulares (hemocromatosis, glucógeno)

Cambios microvasculares

Remodelado endocárdico (fibrosis endomiocárdica)

Cualquier tipo de cardiopatía estructural puede desencadenar un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural tanto en los ventrículos como en las aurículas.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA COEXISTENCIA DE DIVERSAS PATOLOGÍAS CON LA FA

- La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares .
- Esto produce un efecto aditivo en la perpetuación de la FA al promover la existencia de un sustrato que mantiene la FA.
- Las enfermedades asociadas a FA también son marcadores del riesgo cardiovascular total y/o daño cardiaco, no sólo simples factores causales.

LA MAYORÍA DE LOS CASOS DE FA SE PRODUCEN EN EL CONTEXTO DE UNA ENFERMEDAD CV PREEXISTENTE

Fibrilación auricular idiopática
(también conocida como FA solitaria)

- **No existe evidencia** de enfermedad cardíaca o pulmonar que pueda explicar la aparición de FA

Fibrilación auricular secundaria

- Por lo general, es producto de un remodelado auricular estructural en el contexto de una **enfermedad preexistente**

- **Causa CV aguda**
 - Infarto de miocardio
 - Cirugía cardíaca
 - Miocarditis

- **Causa CV crónica**
 - **Hipertensión**
 - Enfermedad coronaria
 - Insuficiencia cardíaca C.
 - Enfermedad valvular

- **Causa no cardiovascular**
 - Hipertiroidismo
 - Enfermedad pulmonar
 - Obesidad

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y OTRAS ASOCIADAS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

CARDIACAS

Cardiacas

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cardiopatía isquémica con infarto de miocardio previo.
- Disfunción ventricular sistólica o diastólica.
- Miocardiopatía.
- Valvulopatía.
- Cardiopatía congénita.
- Enfermedad del pericardio.
- Postcirugía mayor, especialmente cirugía cardíaca.
- Enfermedad del seno.
- Estimulación ventricular.
- Taquicardia supraventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White, flúter auricular, taquicardia auricular o taquicardia intranodal).
- Genética y/o familiar.

NO CARDIACAS

Causas no cardíacas

- Obesidad.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Enfermedad pulmonar: tromboembolismo, neumonía, EPOC, hipertensión pulmonar.
- Consumo excesivo de alcohol de forma aguda o crónica.
- Hipertiroidismo.
- Entrenamiento aeróbico de mediana-alta intensidad.

PREVALENCIA DE CARDIOPATÍAS EN LA FA

Cardiopatía estructural	59.6%¹
Hipertensión	86.3%¹
Cardiopatía coronaria	30.4%¹
Valvulopatía	30%²
Miocardopatía no isquémica	5.5%¹

1 Hohnloser SH *et al.* *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

2 ESC Guidelines *Eur Heart J* 2010

Enfermedades CV y otras entidades asociadas independientemente con FA

Característica/comorbilidad	Asociación con la FA
<i>Predisposición genética (con base en variables genéticas comunes asociadas con la FA)²⁴</i>	HR de 0,4 a 3,2
<i>Edad avanzada¹⁹</i>	
50-59 años	HR - 1,00 (referencia)
60-69 años	HR - 4,98 (IC95%, 3,49-7,10)
70-79 años	HR - 7,35 (IC95%, 5,28-10,2)
80-89 años	HR - 9,33 (IC95%, 6,68-13,0)
<i>Hipertensión (tratada), sí frente a no¹⁹</i>	HR - 1,32 (IC95%, 1,08-1,60)
<i>Insuficiencia cardíaca, sí frente a no¹⁹</i>	HR - 1,43 (IC95%, 0,85-2,40)
<i>Valvulopatía, sí frente a no²⁰⁵</i>	RR - 2,42 (IC95%, 1,62-3,60)
<i>Infarto de miocardio, sí frente a no¹⁹</i>	HR - 1,46 (IC95%, 1,07-1,98)
<i>Disfunción tiroidea^{206,207}</i>	(Referencia: eutiroidismo)
Hipotiroidismo	HR - 1,23 (IC95%, 0,77-1,97)
Hipertiroidismo subclínico	RR - 1,31 (IC95%, 1,19-1,44)
Hipertiroidismo manifiesto	RR - 1,42 (IC95%, 1,22-1,63)
<i>Obesidad^{19,208}</i>	
Normopeso (IMC < 25)	HR - 1,00 (referencia)
Sobrepeso (IMC 25-30)	HR - 1,13 (IC95%, 0,87-1,46)
Obesidad (IMC ≥ 31)	HR - 1,37 (IC95%, 1,05-1,78)
<i>Diabetes mellitus, sí frente a no¹⁹</i>	HR - 1,25 (IC95%, 0,98-1,60)
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁰⁹</i>	
FEV ₁ ≥ 80%	RR - 1,00 (referencia)
FEV ₁ 60-80%	RR - 1,28 (IC95%, 0,79-2,06)
FEV ₁ < 60%	RR - 2,53 (IC95%, 1,45-4,42)
<i>Apnea obstructiva del sueño, sí frente a no²¹⁰</i>	HR - 2,18 (IC95%, 1,34-3,54)

Característica/comorbilidad	Asociación con la FA
<i>Enfermedad renal crónica²¹¹</i>	
No	OR - 1,00 (referencia)
Fase 1 o 2	OR - 2,67 (IC95%, 2,04-3,48)
Fase 3	OR - 1,68 (IC95%, 1,26-2,24)
Fase 4 o 5	OR - 3,52 (IC95%, 1,73-7,15)
<i>Tabaquismo²¹²</i>	
Nunca	HR - 1,00 (referencia)
Antes	HR - 1,32 (IC95%, 1,10-1,57)
Ahora	HR - 2,05 (IC95%, 1,71-2,47)
<i>Consumo de alcohol²¹³</i>	
Nunca	RR - 1,00 (referencia)
1-6 bebidas por semana	RR - 1,01 (IC95%, 0,94-1,09)
7-14 bebidas por semana	RR - 1,07 (IC95%, 0,98-1,17)
15-21 bebidas por semana	RR - 1,14 (IC95%, 1,01-1,28)
> 21 bebidas por semana	RR - 1,39 (IC95%, 1,22-1,58)
<i>Ejercicio intenso habitual²¹⁴</i>	
Ningún ejercicio	RR - 1,00 (referencia)
< 1 día por semana	RR - 0,90 (IC95%, 0,68-1,20)
1-2 días por semana	RR - 1,09 (IC95%, 0,95-1,26)
3-4 días por semana	RR - 1,04 (IC95%, 0,91-1,19)
5-7 días por semana	RR - 1,20 (IC95%, 1,02-1,41)

¿ Qué gravedad
tiene la Fibrilación
auricular?



La FA se asocia a tasas más altas de eventos CV y de hospitalizaciones.

TABLA 3. Eventos clínicos (resultados) afectados por la fibrilación auricular

Parámetro clínico	Cambio relativo en pacientes con FA
1. Muerte	Se dobla la tasa de mortalidad
2. Accidente cerebrovascular (incluye accidente cerebrovascular hemorrágico y sangrado cerebral)	Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular; la FA se asocia a accidentes cerebrovasculares más graves
3. Hospitalizaciones	Las hospitalizaciones son frecuentes en los pacientes con FA y pueden contribuir al deterioro de la calidad de vida
4. Calidad de vida y capacidad para el ejercicio	Amplia variación, desde ausencia de efecto a gran reducción. La FA puede causar una angustia importante por las palpitaciones y otros síntomas relacionados con la FA
5. Función ventricular izquierda	Amplia variación, desde ausencia de cambios a taquimiocardiopatía con insuficiencia cardíaca aguda

FA: fibrilación auricular.

Los episodios clínicos se enumeran por orden jerárquico modificado a partir de una propuesta surgida en un documento de consenso reciente³. La prevención de estos episodios clínicos es el principal objetivo terapéutico en pacientes con FA.

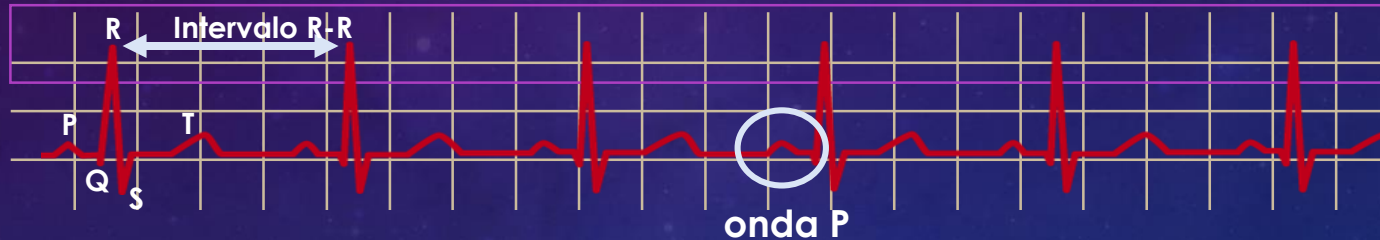
MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A FA

Acontecimiento clínico	Asociación con la FA
Muerte	Aumento de la mortalidad, especialmente de la mortalidad cardiovascular debida a muerte súbita, insuficiencia cardiaca y ACV
ACV	El 20-30% de todos los ACV se deben a la FA. Se diagnostica FA paroxística «silente» a un número cada vez mayor de pacientes con ACV
Hospitalizaciones	Cada año se hospitaliza al 10-40% de los pacientes con FA
Calidad de vida	La calidad de vida de los pacientes con FA está disminuida independientemente de otras entidades cardiovasculares
Disfunción del VI e IC	Se halla disfunción del VI en un 20-30% de los pacientes con FA. La FA causa o empeora la disfunción del VI de muchos pacientes con FA, mientras que otros tienen la función del VI totalmente conservada a pesar de la FA de larga duración
Deterioro cognitivo y demencia vascular	El deterioro cognitivo y la demencia vascular pueden aparecer incluso en pacientes con FA anticoagulados. Las lesiones de la sustancia blanca cerebral son más comunes en pacientes con FA que en pacientes sin esta enfermedad

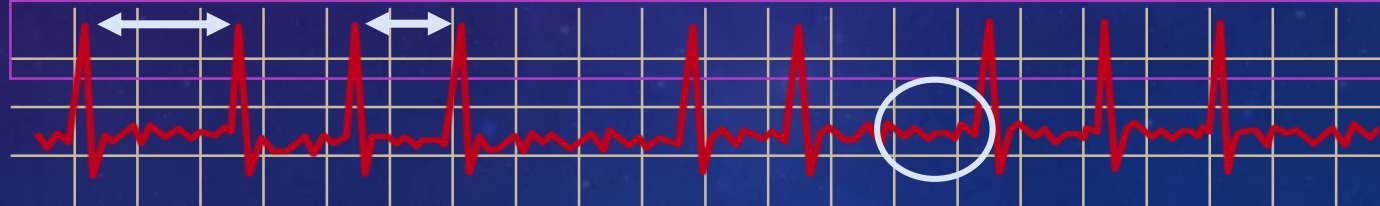
2. ¿Cómo diagnostico una fibrilación auricular?

- En el ECG las ondas P son reemplazadas por oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias que varían en amplitud, forma y momento de aparición.
- Hay una respuesta ventricular irregular que es rápida cuando la conducción no se ha alterado.

Ritmo sinusal

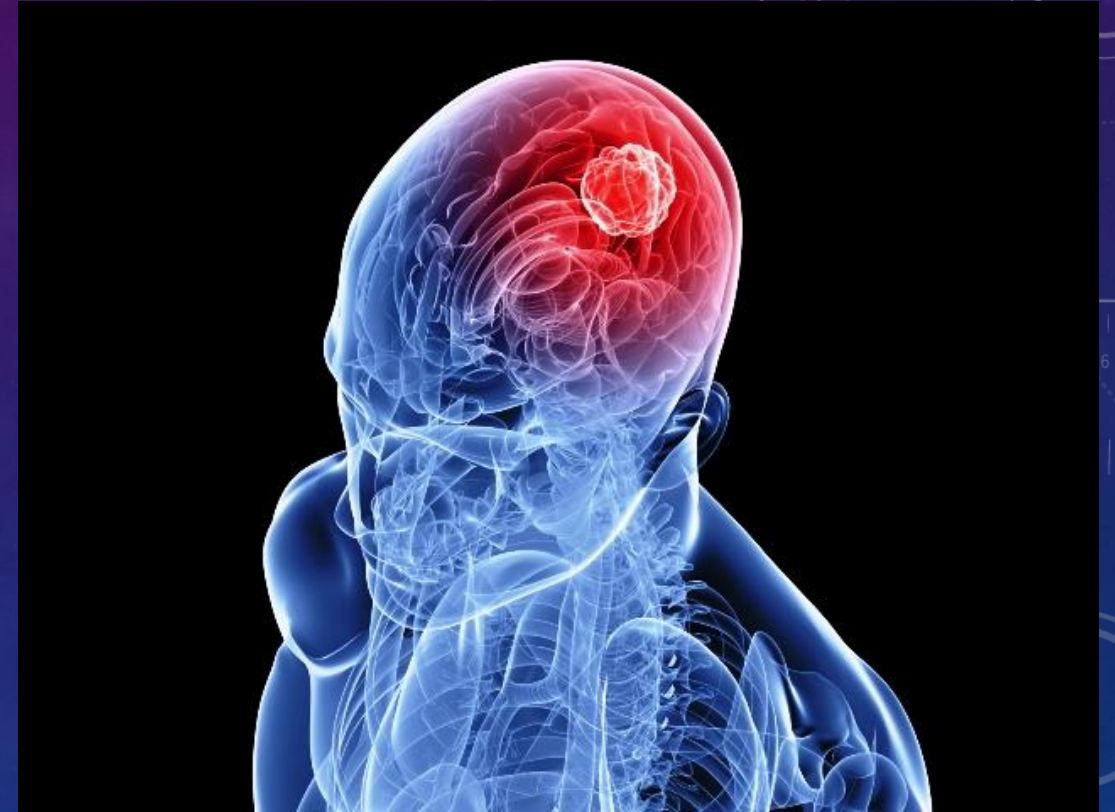


Fibrilación auricular



LA SEÑAL EVIDENTE DE LA FA ES LA AUSENCIA DE ONDAS P EN EL ECG

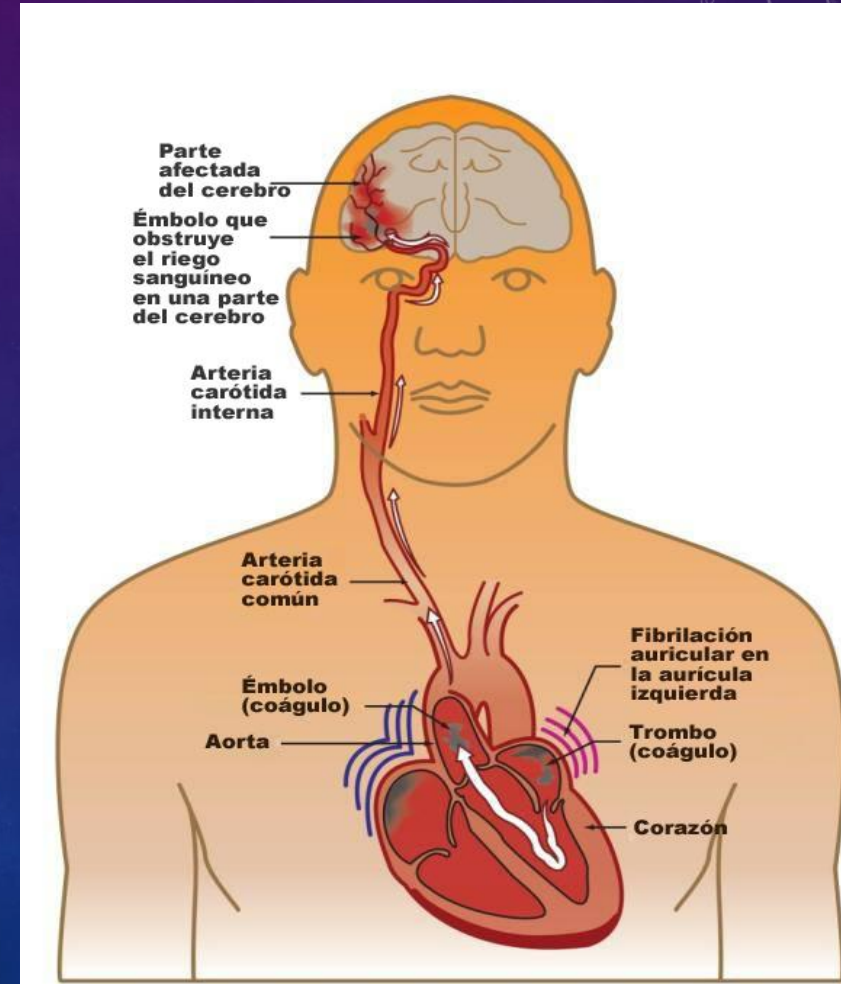
3.- ¿Por qué es importante el diagnóstico, tratamiento y prevención precoz del ictus en mi paciente con FA y cómo puedo saber su riesgo de sufrir un ictus?



LA FA ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

- Los pacientes con FA tienen un aumento de casi 5 veces del riesgo de accidente cerebrovascular¹
- 1 de cada 6 ACV se da en un paciente con FA²
- El ACV isquémico asociado con FA generalmente es más grave que el ACV debido a otras etiologías³
- El riesgo de ACV se mantiene incluso en la FA asintomática⁴

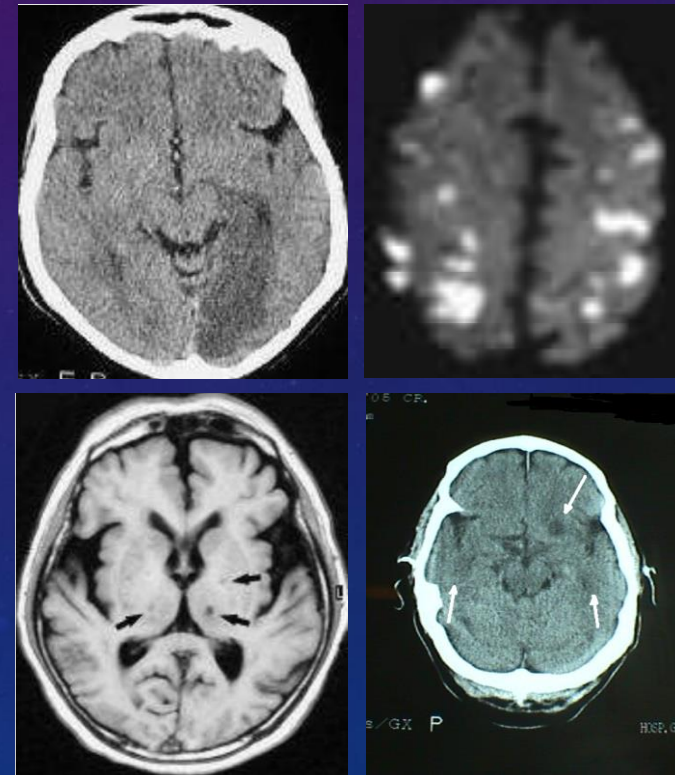
1. Wolf et al. *Stroke* 1991;22:983-988
2. Fuster V, et al. *Circulation*. 2006;114:e257-e354;
3. Dulli DA, et al. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118-123.
4. Page RL, et al. *Circulation*. 2003;107:1141-1145.



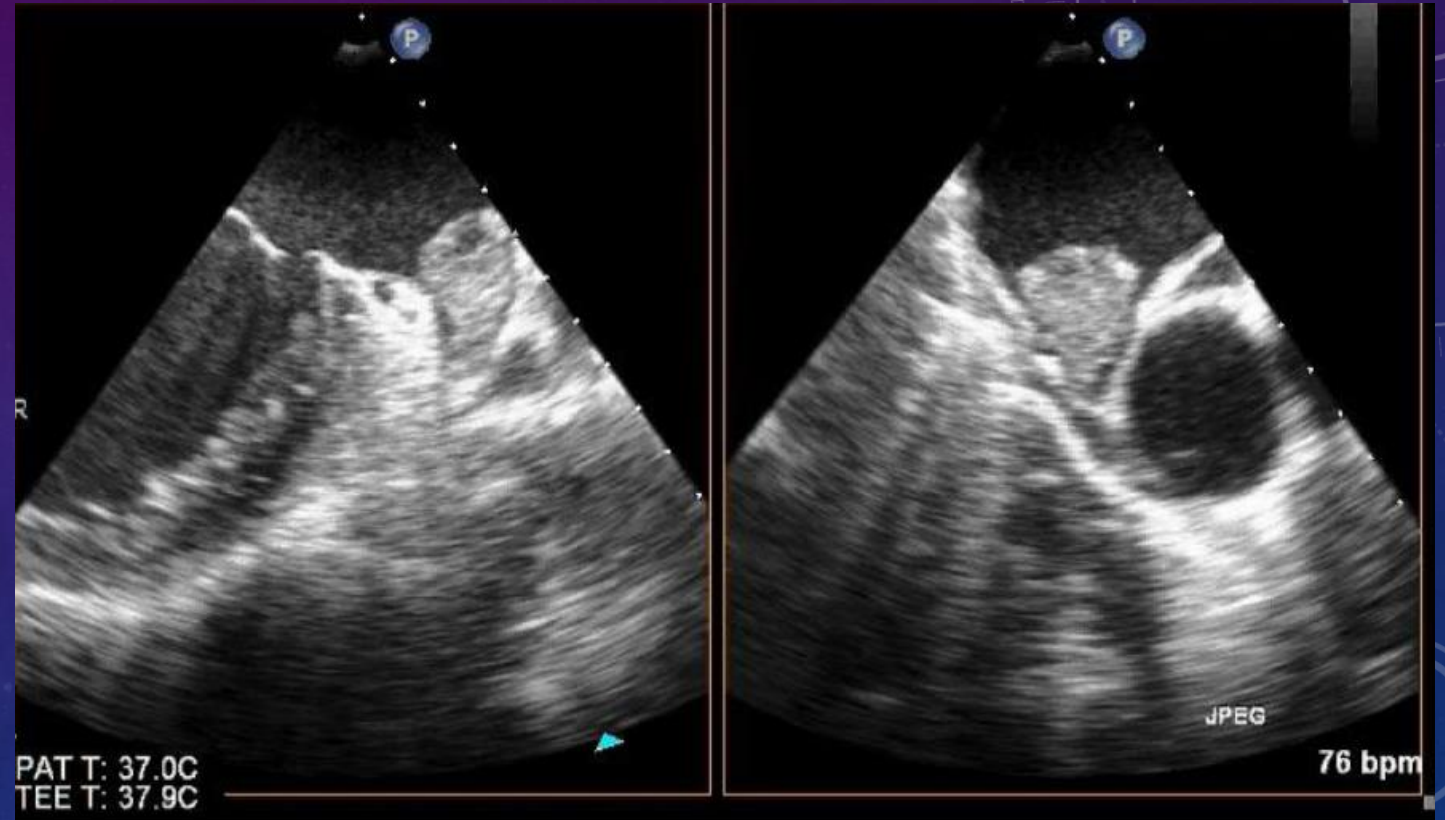
Riesgo embólico

Pronóstico

- La presencia de FA empeora el pronóstico de los enfermos. Aumenta el riesgo de ictus durante el seguimiento, la aparición de ICC y multiplica por 2 la mortalidad^{1,2}.
- La presencia de FA multiplica por 5 el riesgo de sufrir un ictus. La incidencia de ACVA en pacientes con FA es de un 5% anual^{1,2}.
- Un 15% de todos los ictus están originados por la presencia de FA².
- El ictus en pacientes con FA es más grave que en aquellos sin FA.
- **La FA aumenta el riesgo de recurrencia del ACV y de mortalidad después de un ACV, con recurrencias del 23% anual frente al 8% sin FA.**
- La proporción de ictus relacionados con la FA se incrementa con la edad.
- Existe un alto porcentaje de episodios de FA asintomáticos. El riesgo de ictus aumenta también en este tipo de episodios².



¿Cómo puedo saber
el riesgo de sufrir un
ictus?



Riesgo embólico

Principales Guías de Práctica Clínica.

Guías Europeas 2010.

- En 2010 la Sociedad Europea de Cardiología publica unas guías de manejo de fibrilación auricular en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica.
- Son unas guías muy novedosas que introducen cambios muy relevantes en el tratamiento:
 - Recomienda sustituir la escala CHADS₂ por la escala CHA₂DS₂VASc. El motivo es que con la escala CHADS₂ un número significativo de pacientes con una puntuación de 1 tenían un riesgo embólico significativo.
 - Introduce la escala HASBLED, que estratifica a la población con respecto a su riesgo de sangrado
 - Recomienda no dar tratamiento a los pacientes con un score CHA₂DS₂VASc de 0 (aunque admite la aspirina en casos seleccionados).
 - Recomienda el tratamiento anticoagulante en pacientes con un CHA₂DS₂VASc de 1.

Guidelines for the management of atrial fibrillation

CHA₂DS₂-VASc

Criterios	Score
Embolía o TIA	2
Edad ≥ 75 años	2
Hipertensión	1
Diabetes mellitus	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Importancia de la FA. Nunca viene sola.

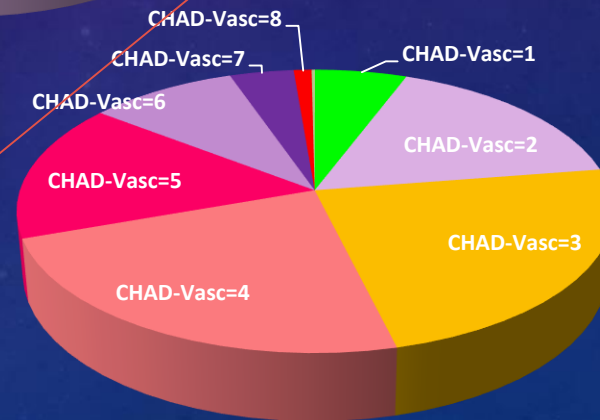
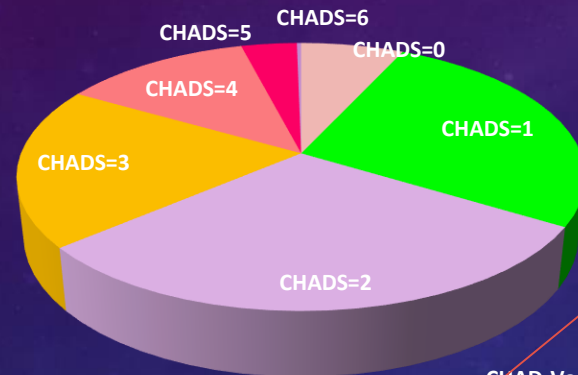
Características clínicas del paciente con FA en Atención Primaria: estudio Val-FAAP

Datos biodemográficos	
Edad (años)	71,9±10,1
Género (masculino, %)	52,3
Antigüedad FA (años)	4,6±4,1
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial (%)	92,6
Hipercolesterolemia (%)	70,6
Diabetes mellitus (%)	33,7
Síndrome metabólico (%)	32,6
Enfermedad vascular	
Insuficiencia cardiaca (%)	21,3
Cardiopatía isquémica (%)	20,9
Valvulopatías (%)	20,6 (leve 39,6%; moderada 43,3%; severa 17,0%)
Enfermedad renal (%)	11,7
Enfermedad cerebrovascular (%)	11,1
Arteriopatía periférica (%)	9,6
Retinopatía avanzada (%)	2,9

Distribución de pacientes con FA según la estratificación del riesgo de ictus. La FA nunca viene sola.

- ❖ La distribución de pacientes con FA según las escalas CHADS₂ y CHAD2S₂-Vasc muestra que la gran mayoría de los pacientes suman entre 1 y 3 factores de riesgo.

Puntuación CHADS ₂	Pacientes (n=1733)
0	120
1	463
2	523
3	337
4	220
5	65
6	5



Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAsc	Pacientes (n=7329)
0	1
1	422
2	1230
3	1730
4	1718
5	1159
6	679
7	294
8	82
9	14

Adaptado de Gage et.al. 2001.

Adaptado de Lip et.al. 2010.

Distribución de pacientes con FA según la estratificación del riesgo de ictus en España

- En España también se han realizado estudios que muestran que la distribución de pacientes con FA según la estratificación del riesgo de las escalas CHADS₂ y CHADS₂-Vasc está en línea con los estudios europeos.

		Pacientes (N=2924)
CHADS2_Vasc	0	114 (3,9%)
	1	255 (8,7%)
	2	584 (20,0%)
	3	885 (30,3%)
	4	775 (26,5%)
	5	242 (8,3%)
	6	60 (2,1%)
	7	9 (0,3%)
	8	0 (0,0%)
	9	0 (0,0%)
	≥2	2555 (87,4%)

Rafols C, et. al. 2012

	Patients	OAC	Non-OAC
All patients			
CHADS ₂ = 0	99 (12)	45 (45)	54 (55)
CHADS ₂ = 1	253 (32)	189 (75)	64 (25)
CHADS ₂ = 2	252 (32)	177 (70)	75 (30)
CHADS ₂ = 3	124 (16)	100 (81)	24 (19)
CHADS ₂ ≥4	68 (8)	53 (78)	15 (22)
Total	796	565 (71)	232 (29)
Patients aged ≥75 years			
CHADS ₂ = 1	68 (19)	31 (46)	37 (54)
CHADS ₂ = 2	160 (44)	98 (61)	62 (39)
CHADS ₂ = 3	83 (23)	61 (74)	22 (26)
CHADS ₂ ≥4	54 (15)	40 (74)	14 (26)
Total	365	230 (63)	135 (37)
Figures in parentheses are percentages.			

Ruiz Ortiz, M, et. al. 2012

El riesgo embólico CHA2DS2 Vasc no parece determinar la indicación de ACO

RIESGO HEMORRÁGICO



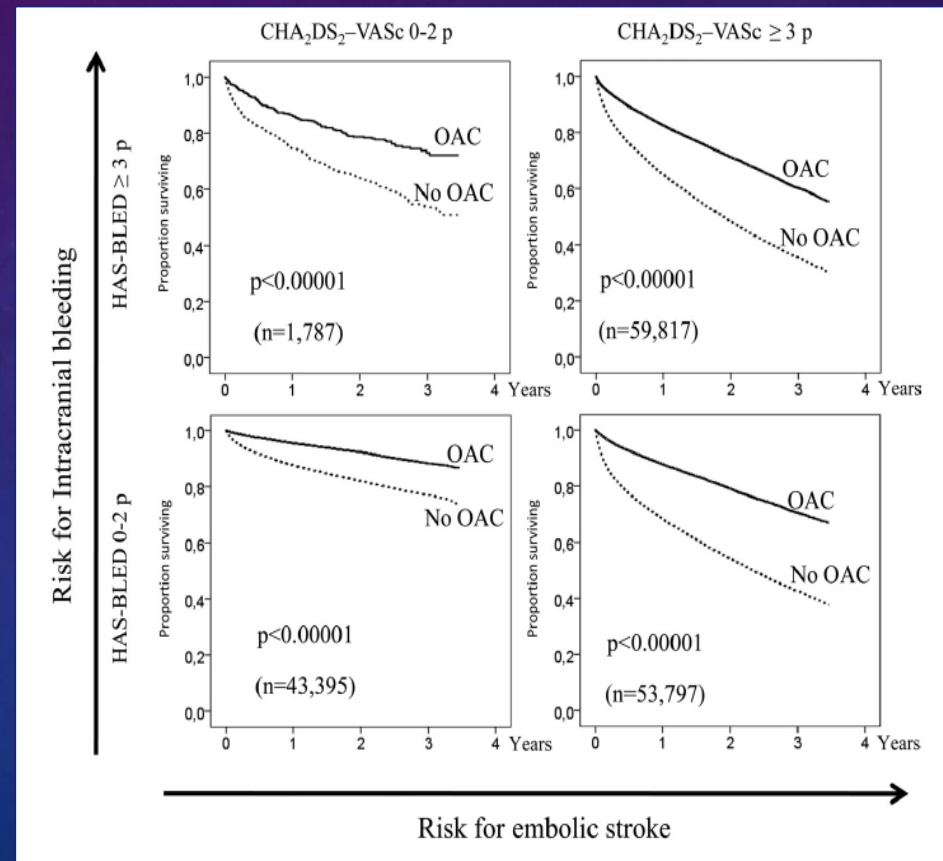
Riesgo embólico el riesgo embolico prevalece en la determinación del tratamiento

Tratamiento anticoagulante

- El beneficio del tratamiento anticoagulante debe individualizarse en cada paciente, valorando el riesgo de sufrir un evento embólico y el riesgo hemorrágico

- **La mayoría de enfermos con un riesgo elevado de sangrado también se benefician del tratamiento anticoagulante**

- El registro sueco de fibrilación auricular muestra el seguimiento a 1,5 años de 182.678 pacientes. Como puede apreciarse en el **gráfico la supervivencia de los pacientes anticoagulados es mejor en todas las combinaciones de las escalas CHA₂DS₂VASc y HASBLED**



Riesgo hemorrágico

Escala de riesgo de hemorragia grave HAS-BLED y riesgo de hemorragia

Letra	Característica clínica	Puntuación	Puntuación escala	Hemorragia (%/año)
H	PAS > 160 mmHg	1	0	1,13
A	Función renal (diálisis o Tx o Cr \geq 200 μ mol/L) o hepática alterada (cirrosis, bilirrubina > 2 LSN, en asociación con elevación transaminasas > 3 LSN)	1 ó 2	1	1,02
S	Ictus	1	2	1,88
B	Hemorragia	1	3	3,74
L	INR lábil (tiempo en rango terapéutico <60%).	1	4	8,7
E	Edad > 65	1	5	12,5
D	Drogas o alcohol	1 ó 2		
Puntuación máxima		9		

HASBLED 3 alto riesgo

Riesgo hemorrágico

Definición de los criterios HAS-BLED

- «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 mol/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 AST / AAT /FA > 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 (**TRT < 60%**) .
- «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

4. ¿Qué es una FA valvular y qué no es una FA valvular, y qué pruebas necesito para hacer un diagnóstico de FAV vs FANV?



CLASIFICACIÓN Y DEFINICIONES

TERMINO	DEFINICION
FA Paroxística	<ul style="list-style-type: none">· FA que termina de forma espontánea o con intervención dentro de 7 días de su inicio.· Los episodios pueden repetirse con frecuencia variable.
FA Persistente	FA continua >7 días
FA Persistente de larga data	FA continua > 12 meses de duración.
FA Permanente	<ol style="list-style-type: none">1.- Decisión conjunta por parte del paciente y el clínico a cesar nuevos intentos para restaurar y / o mantener el ritmo sinusal2.- El aceptar FA se toma como una elección terapéutica, y puede variar a medida que los síntomas, la eficacia de las intervenciones terapéuticas, y las preferencias del clínico y paciente evolucione.
FA No Valvular	FA en ausencia de estenosis mitral reumática, válvula cardíaca mecánica o bioprotésica, o reparación de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

- La fibrilación auricular es una arritmia auricular que se caracteriza por la ausencia de contracción auricular y ritmo ventricular irregular.
- El Electrocardiograma y la historia clínica, junto con la exploración física son las necesidades esenciales para su diagnóstico.



5.- ¿ La fibrilación auricular es un problema frecuente?



Resultados del Estudio OFRECE

Fibrilación auricular

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	%	IC(95%)	%	IC(95%)	%	IC(95%)
40-49	0,5	0 - 1,2	0,2	0 - 0,4	0,3	0 - 0,7
50-59	0,9	0,3 - 1,6	1,1	0,1 - 2,1	1,0	0,4 - 1,7
60-69	5,3	3,1 - 7,5	4,0	2,3 - 5,7	4,6	3,4 - 5,9
70-79	11,9	8,9 - 14,9	7,2	5,1 - 9,3	9,3	7,4 - 11,2
80 y más	17,0	11,9 - 22,1	18,1	13,3 - 22,9	17,7	14,1 - 21,3
Total	4,4	3,6 - 5,2	4,5	3,6 - 5,3	4,4	3,8 - 5,1

Estimación en la población española de FA y FA no diagnosticada

El censo de 2011 sitúa la cifra de población de España en 46.815.916 habitantes de la cual el 51,1 % son > 40 años (23.922.933 habitantes > 40 años).

Al aplicar las prevalencias específicas por grupo de edad y sexo observadas en el estudio OFRECE a la población española y teniendo en cuenta el diseño, estimamos que el número de pacientes con FA en población mayor de 40 años en España es de 1.025.846 (IC 95%: 879.077, 1.172.614), de los que 94.546 (IC95%: 57.944, 131.148) estarían sin diagnosticar.

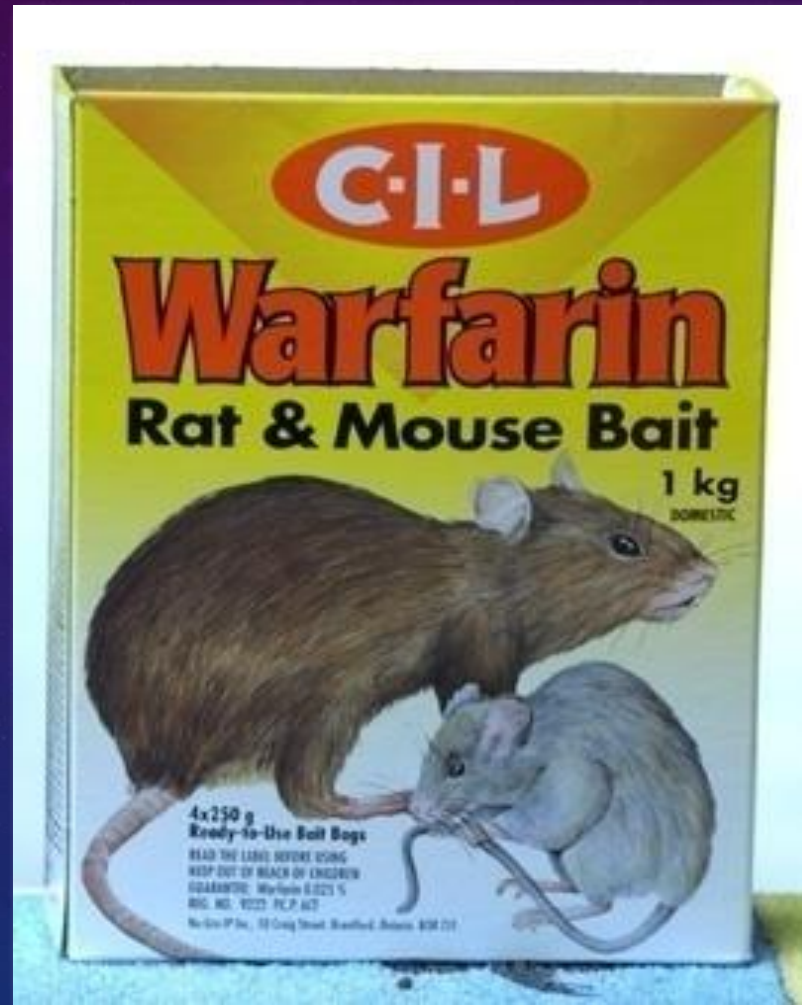
PREVALENCIA EN NUESTRO ÁREA SANITARIA

- Población de la provincia en el censo del 2015: 406.277 habitantes.
- Área sanitaria de Cáceres: 197.000 habitantes.
- Mayores de 40 años según la pirámide poblacional: 114.260 personas.
- Para una prevalencia del 4,5%, significan 5141 personas en FA en el Área Sanitaria.
- El año 2017 tiene 249 días hábiles laborables que al restar una media de 29 días laborables de vacaciones y libre disposición son 220 días hábiles.
- Pacientes a visitar por día: 24 pacientes para atender la demanda de FA .
- Necesidades para atender la demanda: dos cardiólogos, dos auxiliares de clínica y dos locales de consulta diarios dedicados únicamente a FA. Además los costes repercutidos de pruebas complementarias, transportes sanitarios, etc...

6. ¿Qué opciones de tratamiento han existido hasta la fecha y existen para prevenir el ictus y qué nuevas alternativas hay?



TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE



Tipos de anticoagulantes. Limitaciones de antivitamina K.

Limitaciones del tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Respuesta impredecible

Intervalo terapéutico estrecho
(rango INR 2-3)

Control sistemático de la coagulación

Aparición/desaparición lenta de la acción

El tratamiento con AVK tiene diversas limitaciones que dificultan su uso en la práctica

Ajustes frecuentes de la dosis

Interacciones con los alimentos

Numerosas interacciones farmacológicas

Resistencia a la warfarina

1-Ansell J, et al. Chest. 2008;133:160S-98. 2-Umer Ushman MH, et al. J Interv Card Electrophysiol. 2008;22:129-37. 3-Nutescu EA, et al. Cardiol Clin. 2008;26:169-87.

Interacciones con fármacos asociados a mayor potencia de los AVK

Analgesicos

- Paracetamol
- Propoxifeno
- Salicilatos

Antiarrítmicos

- Amiodarona
- Propafenona
- Quinidina

Antibióticos

- Ciprofloxacino
- Eritromicina
- Isoniazida
- Metronidazol
- Norfloxacino
- Ofloxacino
- Tetraciclina
- Trimetoprim/sulfametoxazol

Antifúngicos

- Fluconazol
- Itraconazol
- Miconazol

Betabloqueantes

- Propranolol

Antagonistas de los receptores H2/inhibidores de la bomba de protones

- Cimetidina
- Omeprazol

Fármacos hipolipemiantes

- Lovastatina

Misceláneos

- Alcohol (si es concomitante a enfermedad hepática)
- Esteroides anabólicos
- Disulfiram
- Vacuna de la gripe
- Fenitoína
- Tamoxifeno
- Tiroxina

Fitoterapia/suplementos dietéticos

- Danshen
- Harpagophitum procumbens
- Dong quai
- Ajo
- Ginkgo
- Papaína
- Vitamina E

Interacciones con fármacos y con comidas, asociadas a menor potencia de los AVK

Antibióticos

- Dicloxacilina
- Nafcilina
- Rifampicina

Antifúngicos

- Griseofulvina

Barbitúricos

Inmunosupresores

- Azatioprina
- Ciclosporina

Fármacos hipolipemiantes

- Colestiramina

Misceláneos

- Carbamazepina
- Sucralfato
- Trazodona

Fitoterapia/suplementos dietéticos

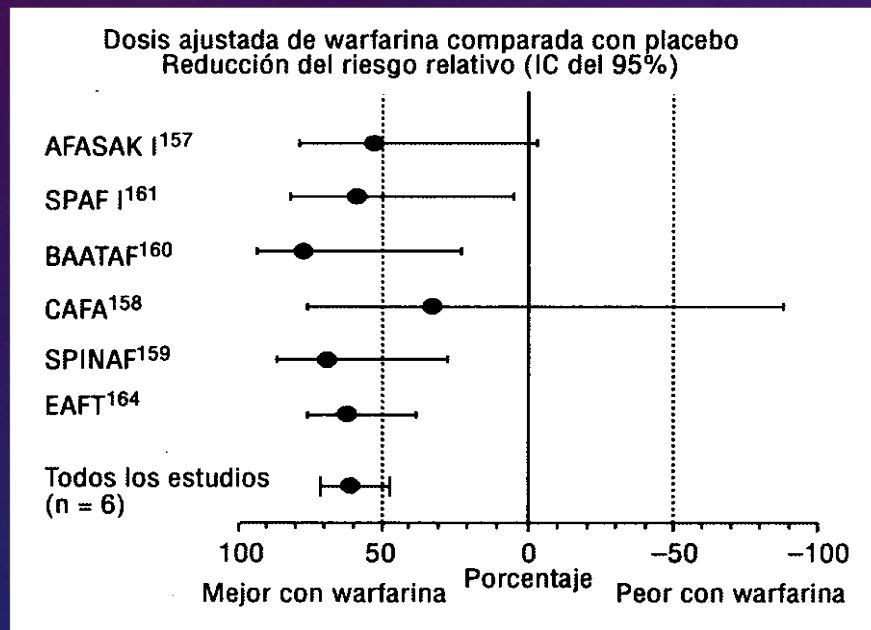
- Coenzima Q10
- Ginseng
- Hipérico

Alimentos

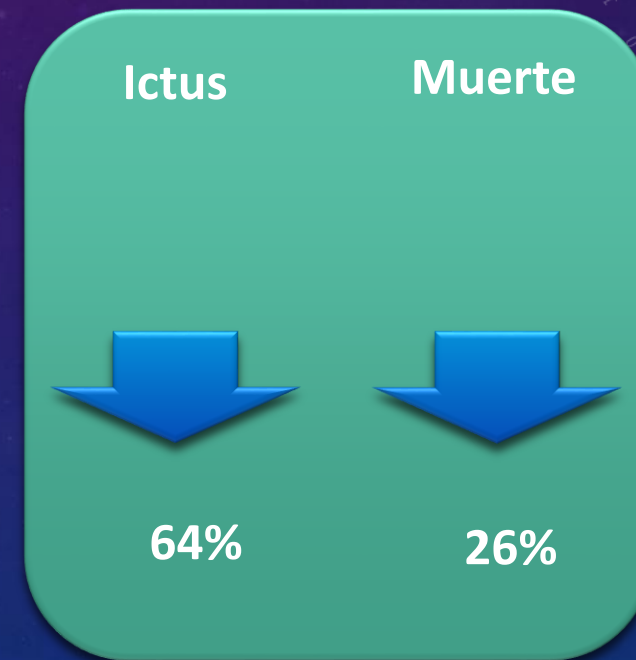
- Aguacates (grandes cantidades)
- Alimentos con elevado contenido en vitamina K, como brócoli, coles de bruselas, repollo, col, mayonesa, perejil, espinacas, berros
- Té verde

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: WARFARINA

Tratamiento anticoagulante

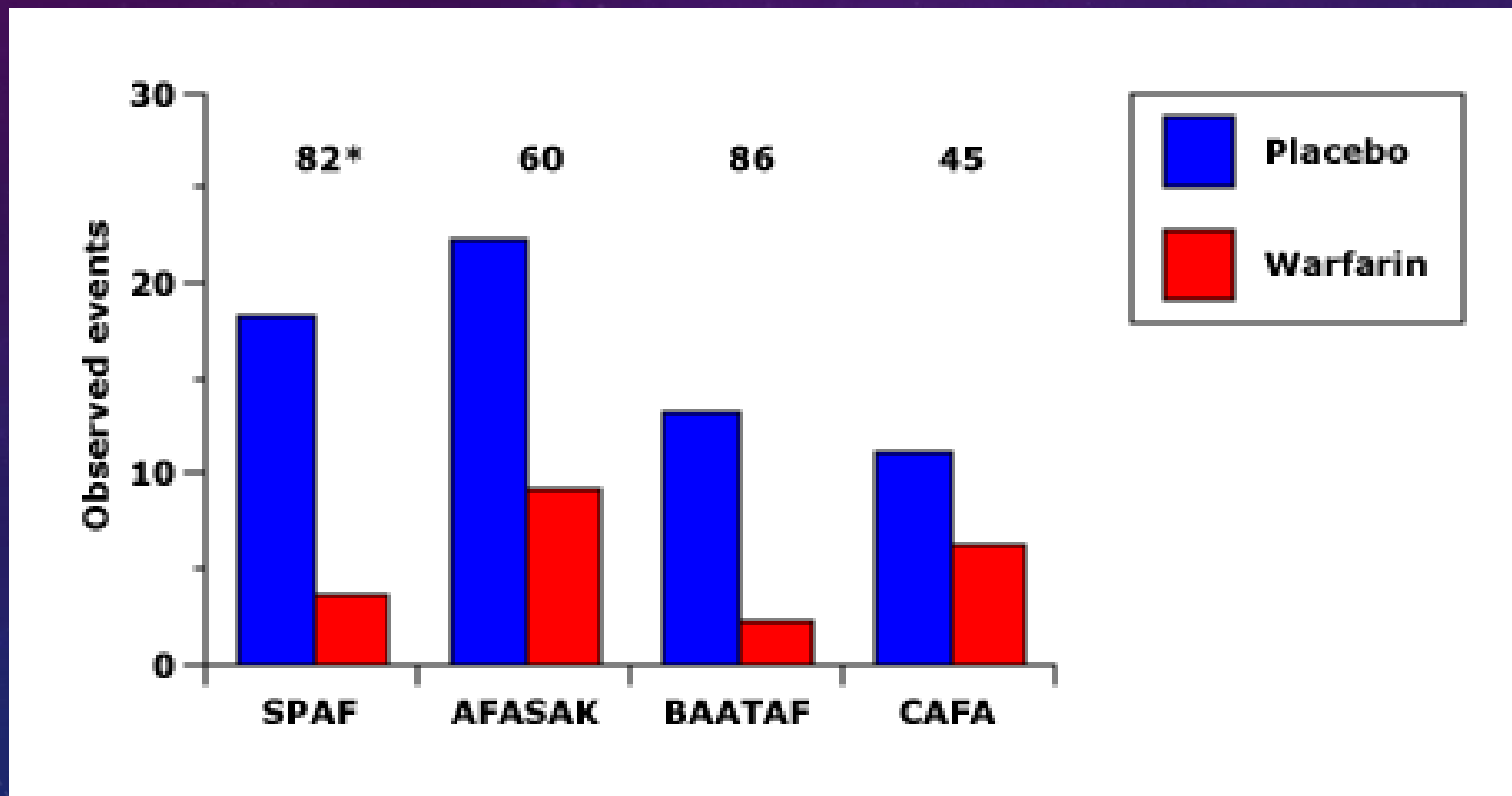


Riesgo embólico

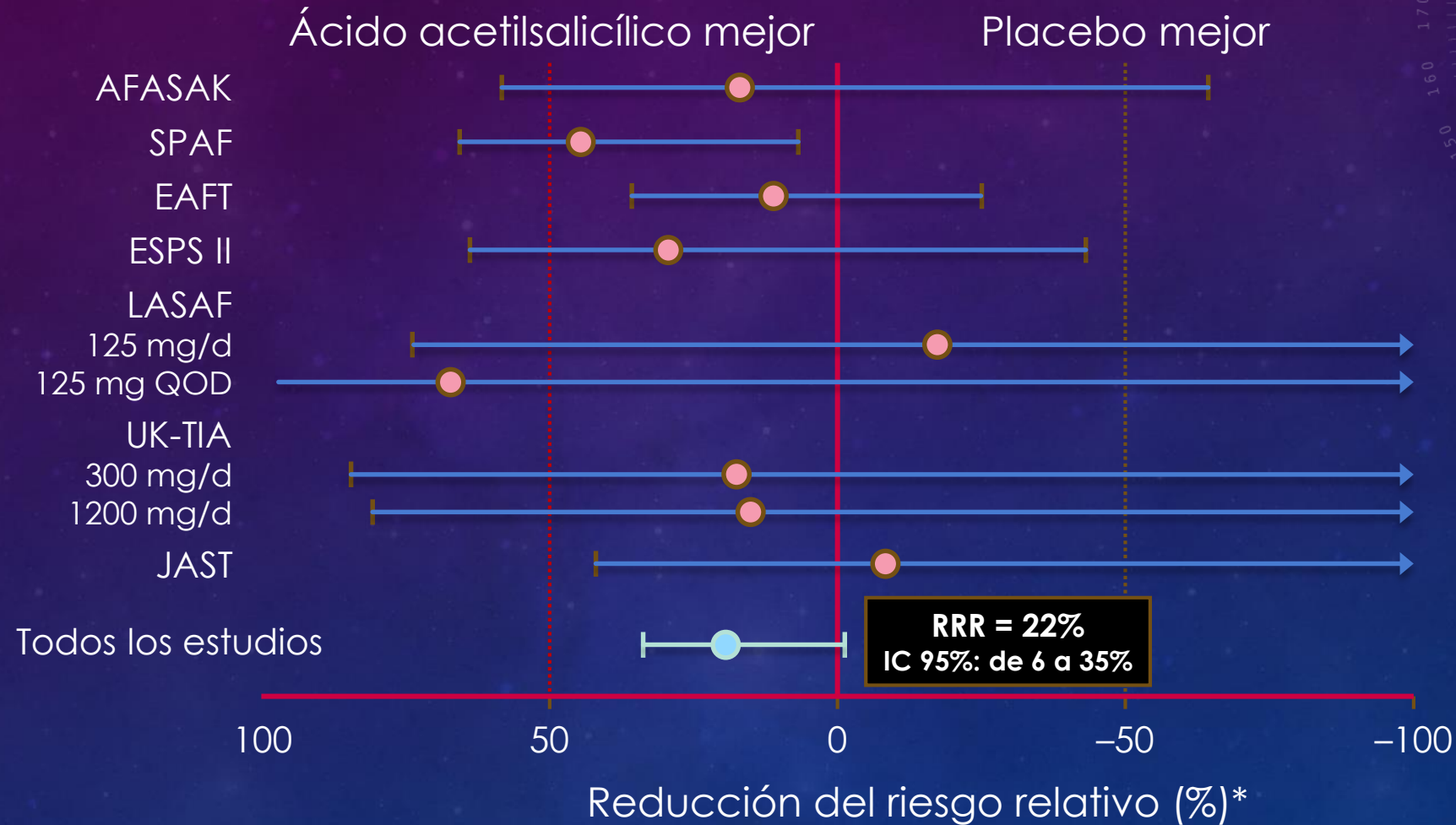


- El tratamiento ACO es muy eficaz para prevenir tromboembolismos. Reduce la incidencia del ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%².

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: WARFARINA



Eficacia limitada del AAS en la reducción del riesgo de ictus en pacientes con FA



Barras de error = IC 95%; *Reducción del riesgo relativo para todos los ictus (isquémico y hemorrágico)

Recomendaciones para la prevención de los ictus en pacientes con FA

HACER ESTO PERJUDICA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
La combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado y debe evitarse en pacientes con FA que no tienen otra indicación para la inhibición plaquetaria	III (perjudicial)	B
Para pacientes de ambos sexos con FA que no tienen otros factores de riesgo de ACV, no se recomienda el tratamiento anticoagulante o antiagregante para la prevención de ACV	III (perjudicial)	B
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario en monoterapia para la prevención de ACV en pacientes con FA, independientemente del riesgo de ACV	III (perjudicial)	A
No se recomiendan los NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (nivel de evidencia B) o estenosis mitral de moderada a grave (nivel de evidencia C)	III (perjudicial)	B C

¿QUÉ TENGO?

- Tengo un fármaco con dificultades de prescripción.
- Con múltiples interacciones medicamentosas y alimentarias.
- Con estrecho rango terapéutico.
- Con problemas en el cumplimiento terapéutico.
- Con efecto poco predecible y variabilidad interindividual, que obliga a un control exhaustivo.
- Que a pesar de eso en el mejor de los casos este control es el adecuado en el 60-70%.
- Aún así disminuye el riesgo de ictus y muerte a pesar de un alto riesgo de sangrado.

¿ QUÉ BUSCO?

- Más seguridad.
- Al menos la misma eficacia.
- Mas predictibilidad del efecto.
- Mejor cumplimiento terapéutico.
- Más comodidad para el paciente.
- Ausencia de interacciones medicamentosas.
- Que lo pueda dar a la mayoría de pacientes.
- Que sea barato.

“Anticoagulante ideal”

Características	Consecuencias
Inicio de acción rápido y VM corta	Fácil manejo en caso de sangrado. No precisa asociar otros anticoagulantes
Farmacocinética predecible	Dosificación más sencilla
Efecto anticoagulante predecible	Dosis fija. No precisa monitorización
Administración por vía oral	Comodidad de uso extrahospitalario
No implicación del CYP450 en su metabolismo	Sin interacción con fármacos ni alimentos
Disponibilidad de antídoto	Seguridad en caso de hemorragia
Coste adecuado	Mejor desarrollo clínico

THE
GOOD
THE
BAD
and
THE
UGLY



Il Buono



Il Cattivo

THE
GOOD
THE
BAD
and
THE
UGLY

THE
GOOD
THE
BAD
and
THE
UGLY

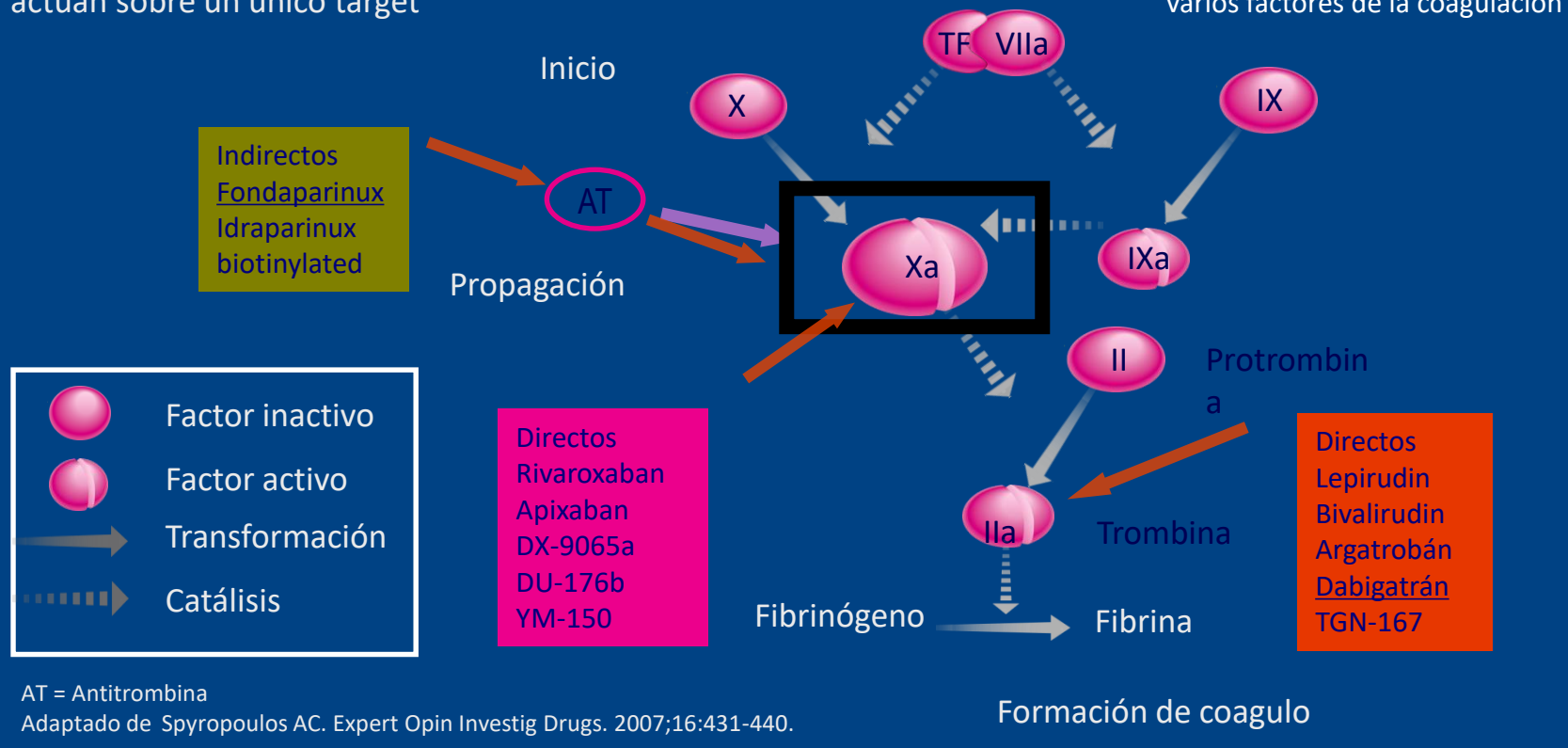


Il Brutto

Típos de anticoagulantes. Indicaciones

Los nuevos anticoagulantes en desarrollo actúan sobre un único target

Los AVK inhiben la síntesis hepática de varios factores de la coagulación



Tipos de anticoagulantes.

Características de los nuevos anticoagulantes orales

Fármaco	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Betrixabán	Edoxabán
Mecanismo de acción	Inhibidor de la trombina	Inhibidor del FXa	Inhibidor del FXa	Inhibidor del FXa	Inhibidor del FXa
Profármaco	Sí	No	No	No	No
Vida media	12-14 h	7-11 h	12 h	19-24 h	9-11 h
Régimen	BID	QD, BID	BID	QD	QD
Efecto pico	~ 7x	12x (QD)	3-5x	~ 3x	~ 3x
Excreción renal	80%	33%	25%	15%	50%
Interacciones potenciales	Sustrato P-glucoproteína	Sustrato CYP3A4 y sustrato P-glucoproteína	Sustrato CYP3A4	Sin sustrato para CYPs mayores	Sustrato CYP3A4 y sustrato P-glucoproteína

Usman MH, et al. Curr Treat Cardiovasc Med. 2008;10:388-97.

QD: una vez al día; BID: dos veces al día

Piccini JP, et al. Curr Opin Cardiol. 2010;25:312-20.

Evidencia del uso de los anticoagulantes directos.

Estudios de los nuevos anticoagulantes

<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 12</p> <p>Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation</p> <p>Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Armit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Thrombelle, B.A., Jeanne Varone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 8, 2011 VOL. 365 NO. 10</p> <p>Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation</p> <p>Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 15, 2011 VOL. 365 NO. 11</p> <p>Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation</p> <p>Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaxman, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gonzalez, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Janaky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Frank W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*</p>
<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>EDITORIALS</p> <p></p> <p>Can We Rely on RE-LY?</p> <p>Brian F. Gage, M.D.</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>EDITORIALS</p> <p></p> <p>New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation</p> <p>Gregory J. del Zoppo, M.D., and Misha Eliasziw, Ph.D.</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>EDITORIALS</p> <p></p> <p>A New Era for Anticoagulation in Atrial Fibrillation</p> <p>Jessica L. Mega, M.D., M.P.H.</p>
<p>INVITED COMMENTARY</p> <p>ONLINE FIRST</p> <p>Dabigatran: Do We Have Sufficient Data?</p> <p>Dabigatran is certainly in the news at the moment. A PubMed search identified more than 900 publications—with 307 since the start of 2011 as well as a large direct-to-consumer advertising campaign—for this new direct thrombin inhibitor. Changes in anticoagulation therapy seem both likely and imminent. The explosion of literature on dabigatran draws heavily from the 7 RCTs included in the meta-analysis of Uchino and Hernandez.¹ Dabigatran is the primary con-</p> <p>ARCH INTERN MED PUBLISHED ONLINE JANUARY 9, 2012 WWW.ARCHINTERNMED.COM</p> <p>©2012 American Medical Association. All rights reserved.</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>Perspective</p> <p>OCTOBER 27, 2011</p> <p>Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation — Regulatory Considerations</p> <p>Thomas R. Fleming, Ph.D., and Scott S. Emerson, M.D., Ph.D.</p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>EDITORIAL</p> <p></p> <p>Therapeutic Potential of Oral Factor Xa Inhibitors</p> <p>Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H.</p>

Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151; Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2010;363:1875-6. Patel MR et al, N Engl J Med. 2011; 365: 883-91. Granger C et al, N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Recommendations for stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 375–377
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a			371, 376

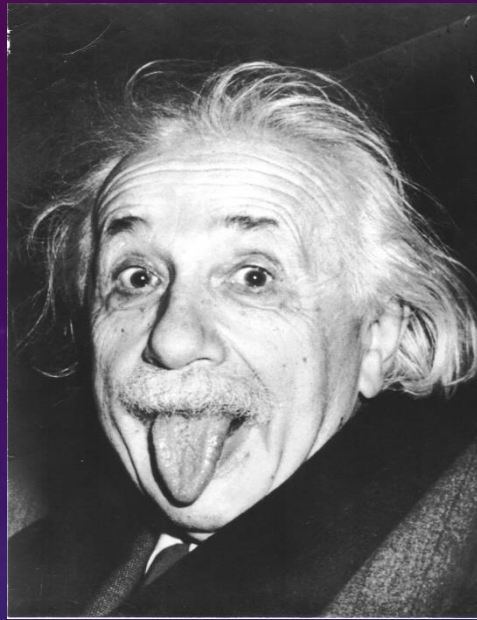
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.

I	A
---	---

When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A	395, 432, 441–444
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B	429, 445
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B	368, 371, 376, 377
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A	38, 429, 430
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C).	III (harm)	B C	318–321, 400, 404

CONCLUSIONES

- La Fibrilación auricular una taquicardia auricular provocada por remodelado eléctrico y anatómico de las aurículas .
- Se sospecha por la clínica y exploración física, y se confirma su diagnóstico electrocardiográficamente.
- Supone un aumento del riesgo de mortalidad global al doble, y un aumento del riesgo de ICTUS con un comportamiento de mayor gravedad.
- Se asocia con la presencia de múltiples factores y comorbilidades cardiovasculares entre los que destacan la edad y la hipertensión arterial.
- El riesgo de ICTUS en cada paciente depende de factores asociados y se calcula mediante la escala de CHA2DS2 Vasc.
- Se define FA no valvular como aquella no asociada a valvulopatía mitral reumática con estenosis mayor de moderada o la presencia de material protésico valvular.
- La FA no valvular se diagnostica con la historia clínica y un ECG, y no precisa de otras exploraciones ni pruebas diagnósticas.
- Es la arritmia paroxística y mantenida más frecuente de la especie humana (4,5% de la población mayor de 40 años en España).
- En su tratamiento debemos decidir si elegimos estrategias de control de ritmo o de frecuencia, y por otro lado debemos de plantear ACO en la inmensa mayoría de pacientes.
- Para la prevención del Ictus hemos contado con los ACO anti vitamina K , que a pesar de su eficacia, tienen unas claras limitaciones y dificultades de uso. Actualmente contamos con un nuevo arsenal terapéutico igual de eficaz pero mucho más seguro y cómodo que permite además individualizar mejor el tratamiento.



*"Todos somos muy ignorantes.
Lo que ocurre, afortunadamente, es que no todos ignoramos las
mismas cosas".*

A. Einstein

DIAPPOSITIVAS DE RESERVA PARA LA DISCUSION

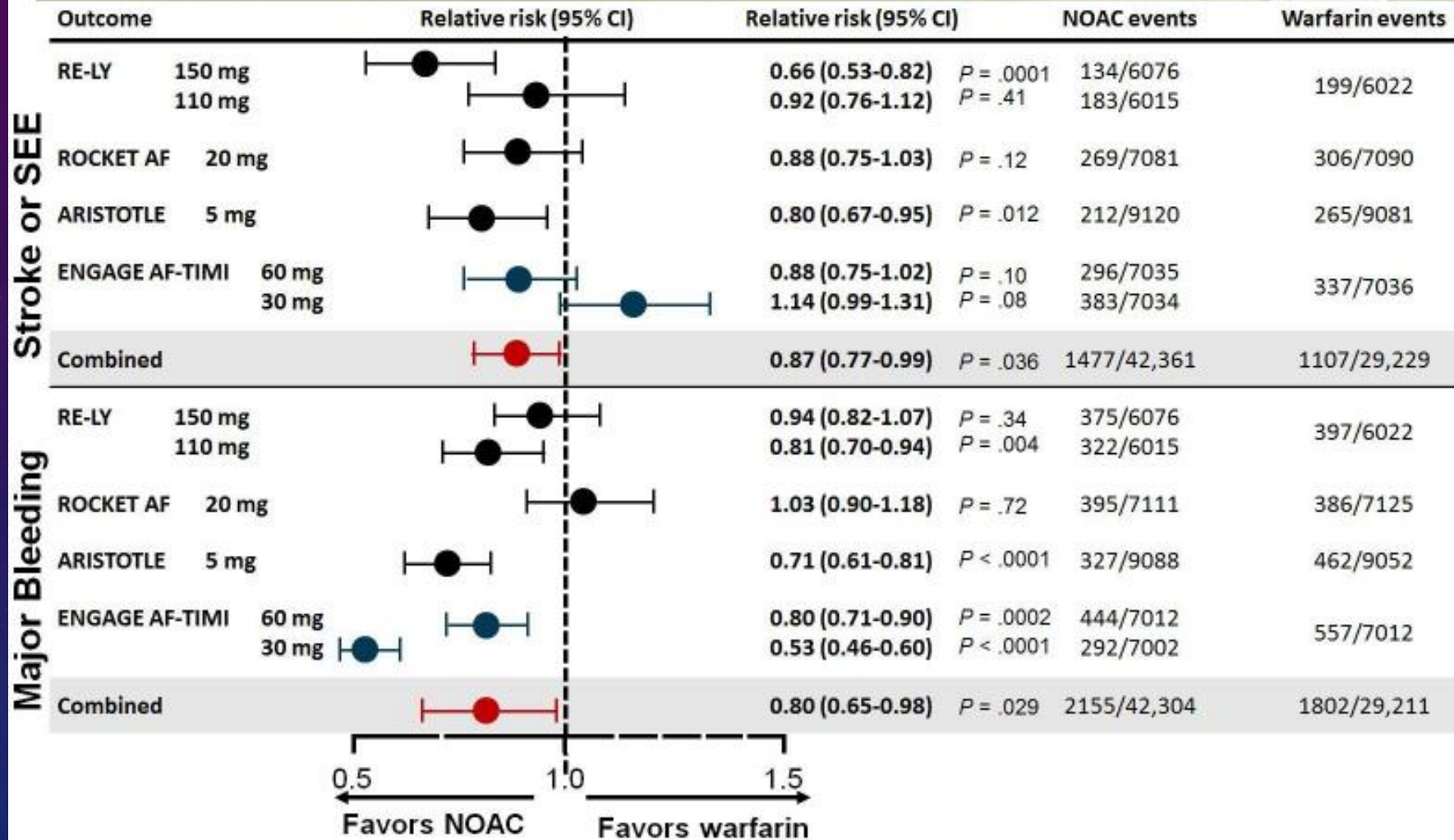




The following are situations in which it is reasonable or even necessary to prefer [warfarin](#) instead of the NOAC agents:

- Patients already on [warfarin](#) who are comfortable with periodic international normalized ratio (INR) measurement and whose INR has been relatively easy to control with an annual time in the therapeutic range of at least 65 percent. We discuss the option of NOAC with these patients.
- Patients with prosthetic heart valves, those with rheumatic mitral valve disease, mitral stenosis of any origin, or those with other valvular lesions associated with moderate to severe heart failure that might lead to valve replacement in the near future. These patients should not receive NOAC.
- Patients who are not likely to comply with the twice daily dosing of [dabigatran](#) or [apixaban](#) and who are unable to take [rivaroxaban](#) or [edoxaban](#).
- Patients for whom the NOAC agents will lead to an unacceptable increase in cost.
- Patients with chronic severe kidney disease whose estimated glomerular filtration rate is less than 30 mL/min. However, [apixaban](#) is approved for use in the United States for patients with end stage renal disease.
- Patients for whom the NOAC agents are contraindicated, including those on enzyme-inducing antiepileptic drugs (eg, [phenytoin](#)) and patients with human immunodeficiency virus infection (HIV) on protease inhibitor-based antiretroviral therapy.

Estudio comparativo NACOS frente a Warfarina

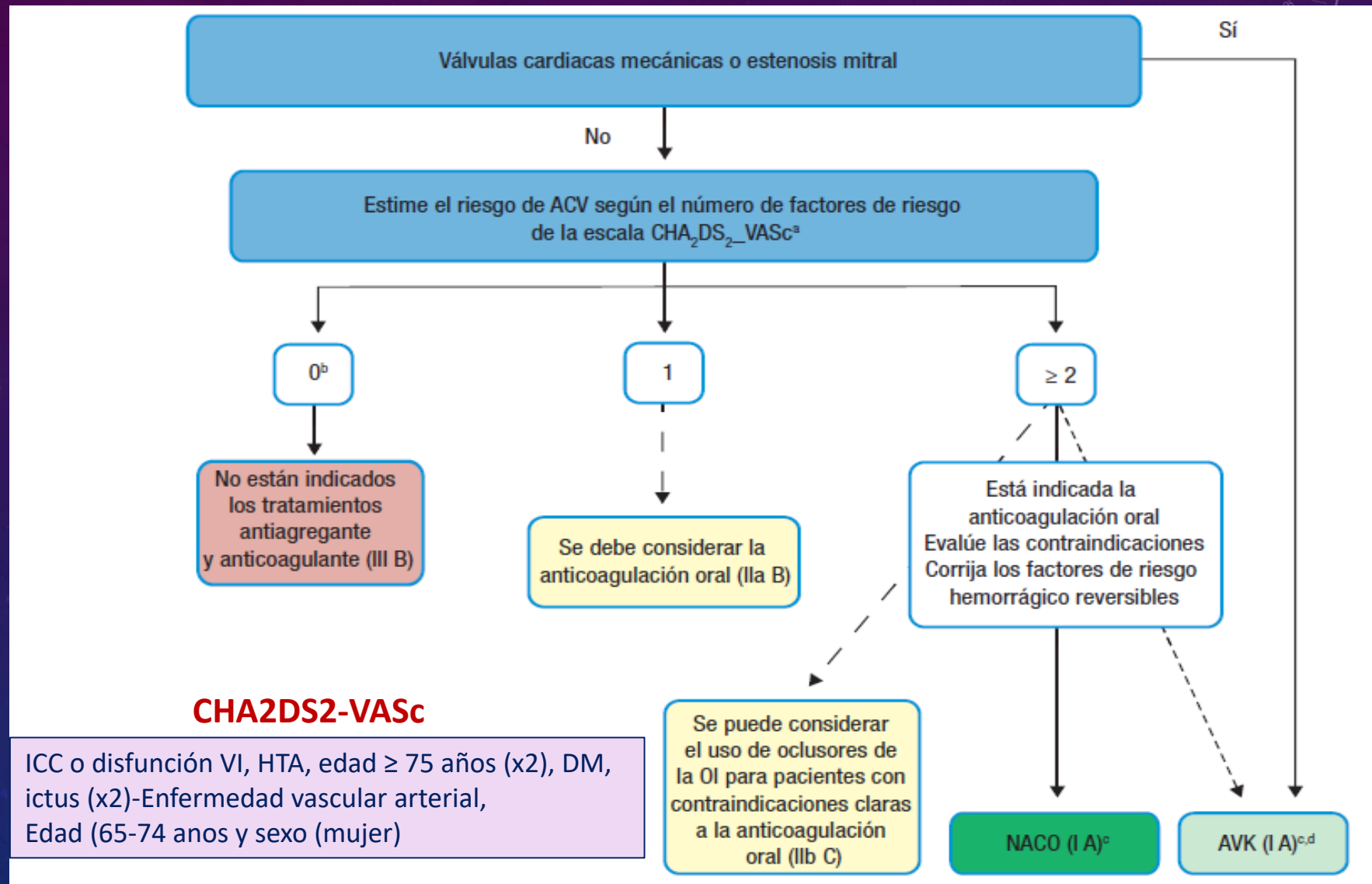


Reprinted from Ruff CT, et al. *Lancet*. 2014; 383:955-62, Copyright 2014, with permission from Elsevier^[7]

¿QUÉ NOS DICEN LOS METANÁLISIS?

- 1.-Los resultados globales **respaldan la eficacia** de los ACODs
- 2.-Los resultados globales refuerzan la **seguridad** de los ACODs que se asocian a una **reducción significativa** del sangrado mayor, sangrado mortal, sangrado intracraneal mortal, sangrado no mayor con relevancia clínica y sangrado total
- 3.-Los resultados reflejan una **disminución de la mortalidad** en torno a un 10%
- 4.-Los resultados deben interpretarse en el **contexto de los ensayos clínicos** analizados que incluyen pacientes más controlados
- 5.-**No sirven** para comparar fármacos entre sí

Prevención del ACV en la FA



- ¿ Cómo cambio de un AVK a un ACO directo y viceversa?
- ¿Tengo que hacer terapia puente con HBPM al suspender un ACO directo?
- ¿ Qué hago cuando tengo que suspender un ACO directo por hemorragia?
- ¿ Y por necesidad e cirugía?
- ¿ En mayores?
- ¿ En pacientes con riesgo de sangrado GI?
- ¿En insuficiencia renal?...



CAMBIO DE ACO

AVK -> NACO

INR <2: iniciar NACO

NACO -> AVK

Ambos hasta INR apropiado.
Control INR tras 24h

ACO PARENTERAL -> NACO

Iniciar NACO tras suspender HNa **
Iniciar NACO en prox administración HBPM

NACO -> ACO PARENTERAL

Iniciar ACO parenteral en
próxima administración

NACO -> NACO

Iniciar en próxima administración

AAS/CLOPI -> NACO

Iniciar NACO inmediatamente
tras suspensión de AAS/Clopi

*Vida media Acenocumarol 8-14h, warfarina 36-42h y procumon 6 días.

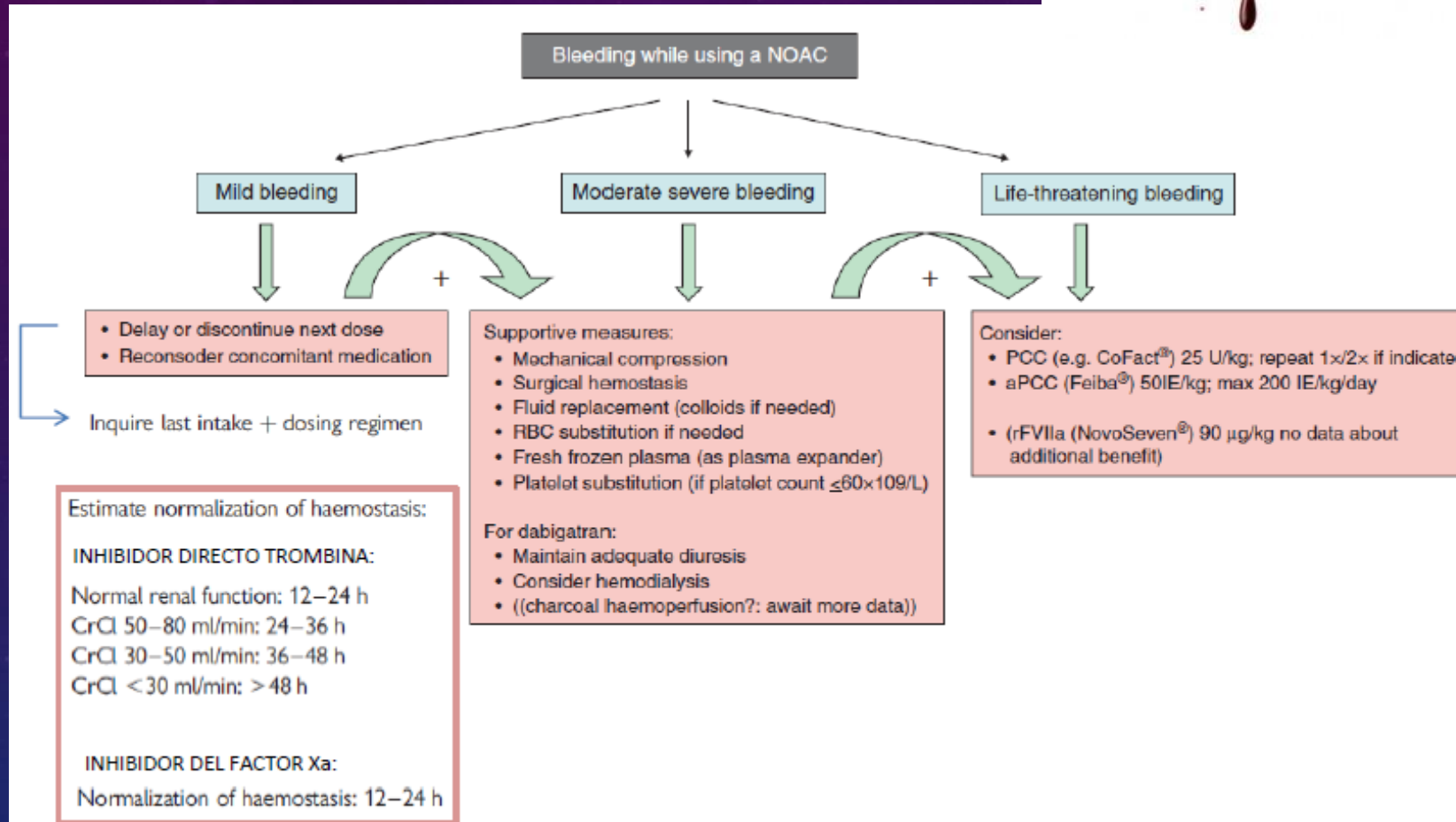
**Vida media Hna 2h

***Inicio acción AVK 5-10 días.

MONITORIZACION DE LA FUNCION RENAL

ANUAL:	ClCr \geq 60ml/min
SEMESTRAL:	ClCr 30-60 ml/min >75 años con dabigatrán
TRIMESTRAL:	ClCr <30ml/h
INMEDIATA:	Enfermedad aguda

TENGO UNA HEMORRAGIA



PCC: prothrombin complex concentrate. aPCC: activated prothrombin complex concentrate.
rFVIIa: activated factor VII.

ANTÍDOTO DEL DABIGATRAN

idarucizumab

En 2013 se publican los resultados en voluntarios sanos:

- Se comprobó la tolerabilidad y el potencial de reversión del efecto anticoagulante con infusiones a dosis diferentes .
- Todas las dosis fueron bien toleradas,y logró una reversión inmediata, completa y sostenida del efecto anticoagulante de dabigatrán.

Thromb Haemost. 2015 May 28;114(1). [Epub ahead of print]

Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran.

Pollack CV Jr¹, Reilly PA, Bernstein B, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, Huisman MV, Hylek E, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke E, Stangier J, Steiner T, Wang B, Weitz JJ.

Author information

Abstract

Idarucizumab, a Fab fragment directed against dabigatran, produced rapid and complete reversal of the anticoagulation effect of dabigatran in animals and in healthy volunteers. The Study of the REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran (RE-VERSE AD™) is a global phase 3 prospective cohort study aimed at investigating idarucizumab in dabigatran treated patients who present with uncontrollable or life-threatening bleeding, and in those requiring urgent surgery or intervention. We describe the rationale for, and design of the trial (clinicaltrials.gov NCT02104947).

PMID: 26020620 (PubMed) as supplied by publisher



ANTÍDOTO DE LOS ANTI XA

ANNEXA™ Next Studies

- ▶ ANNEXA™-A (Apixaban): Part I (bolus only)
 - ▶ Current presentation
- ▶ ANNEXA™-A (Apixaban): Part 2 (bolus *plus* infusion)
 - ▶ LPLV: *completed*
 - ▶ Topline Data: first half 2015
- ▶ ANNEXA™-R (Rivaroxaban): Part I (bolus only)
 - ▶ LPLV: *completed*
 - ▶ Topline Data: Q4, 2014
- ▶ ANNEXA™-R (Rivaroxaban): Part 2 (bolus *plus* infusion)
 - ▶ FPFV: Planned to be initiated end of November 2014
 - ▶ Topline Data: first half 2015

En proceso...

ANNEXA™-A (Apixaban, Part I) Summary

- ▶ **Andexanet alfa administration:**
 - ▶ Was well-tolerated in older subjects aged 55-73
 - ▶ Met all pre-specified primary and secondary efficacy endpoints with $p < 0.0001$
- ▶ 100% of andexanet treated subjects had $\geq 90\%$ reversal of anti-fXa activity and restoration of thrombin generation to baseline (pre-anticoagulant) levels
- ▶ Andexanet produced near complete normalization of all coagulation parameters measured within 2 minutes of completion of infusion
 - ▶ Effect lasted 1-2 hours with bolus dose in Part I
 - ▶ The focus of Part 2 of the ANNEXA-A Phase 3 study will be to demonstrate that prolonged reversal can be sustained with continuous infusion after bolus

¿Y SI ME TENGO QUE OPERAR?

Table 9 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24 h after last intake)								
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min			No official indication for use					

Apixabán y Rivaroxabán	Bajo riesgo	Alto riesgo
Fx renal N o hasta 30ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h
FR 15-30ml/h	≥ 36 h	≥ 48 h

¿Y SI ME TENGO QUE OPERAR?

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

Dental interventions

- Extraction of 1 to 3 teeth
- Paradental surgery
- Incision of abscess
- Implant positioning

Ophthalmology

- Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery

- Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; ...)

Suspender NACO 12-24h

Interventions with low bleeding risk

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transeptal puncture)

Angiography

Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interrumpir NACO 24h antes si función renal normal.

Interventions with high bleeding risk

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic surgery

Abdominal surgery

Major orthopedic surgery

Liver biopsy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

Interrumpir NACO 48h antes.

1.-MAL CONTROL DE LA ANTICOAGULACIÓN

FALTA DE CONTROL DEL INR > 60%

FALTA DE CONTROL TTR > 65-70%

Un promedio de TRT >70% es recomendado por la ESC. Pacientes con adecuado control anticoagulante (TRT >70%) tienen un bajo riesgo de tromboembolismo y sangrado. Un metanálisis de los ACODs encontró mayor reducción en sangrado mayor comparado con warfarina, en aquellos pacientes con un TRT <66%. (RR 0,69, IC 0,59-0,81 vs 0,93, 0,76-1,13 (p= 0.022).

2.-POSIBILIDADES DE CONOCER EL PACIENTE QUE IRÁ MAL CON AVK

SAMe-TT2R2

Factor	Score
Sex (female)	1
Age (<60 years)	1
Me (medical history*)	1
*two of the following: hypertension, DM, CAD/MI, PAD, CHF, previous stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease	
Treatment (interacting medications e.g. amiodarone)	1
Tobacco use (within two years)	2
Race (non-Caucasian)	2
Maximum score	8

- ◆ **SAMe-TT₂R₂** de **0-1** identifica a pacientes con **buen control** de INR o **bajo riesgo de mal control** de INR con AVK. En ellos debe recomendarse continuar con AVK, salvo que otro criterio médico aconseje un NACO.
- ◆ **SAMe-TT₂R₂** de **2** se asocia a pacientes con **riesgo intermedio de mal control** con AVK. Debe recomendarse continuar bajo tratamiento con AVK, salvo que otro criterio médico aconseje el cambio a un NACO, así como enfatizarse las recomendaciones para alcanzar un control adecuado de la anticoagulación.
- ◆ **SAMe-TT₂R₂** > **2** se relaciona con **mal control** o **alto riesgo de mal control** de INR con AVK. Estos pacientes requieren un seguimiento y recomendaciones especiales para tratar de conseguir un control aceptable de la anticoagulación con AVK e incluso debe plantearse la utilización de un NACO. En pacientes con FA no valvular, un score SAMe-TT₂R₂ elevado, indicativo de un pobre control de la anticoagulación oral, se asocia a un incremento del riesgo de ictus/TE, de hemorragias mayores y de la mortalidad.

3.-PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS EN PACIENTES CON FA

En múltiples estudios se ha demostrado la disminución de los ICTUS con los ACODs en comparación con warfarina en los pacientes **con enfermedad cerebrovascular preexistente**.

RECOMENDACIÓN: El uso de ACODs está recomendado ya que **son superiores** que la warfarina en la prevención secundaria.

La aspirina no se deberá de utilizar en este contexto.

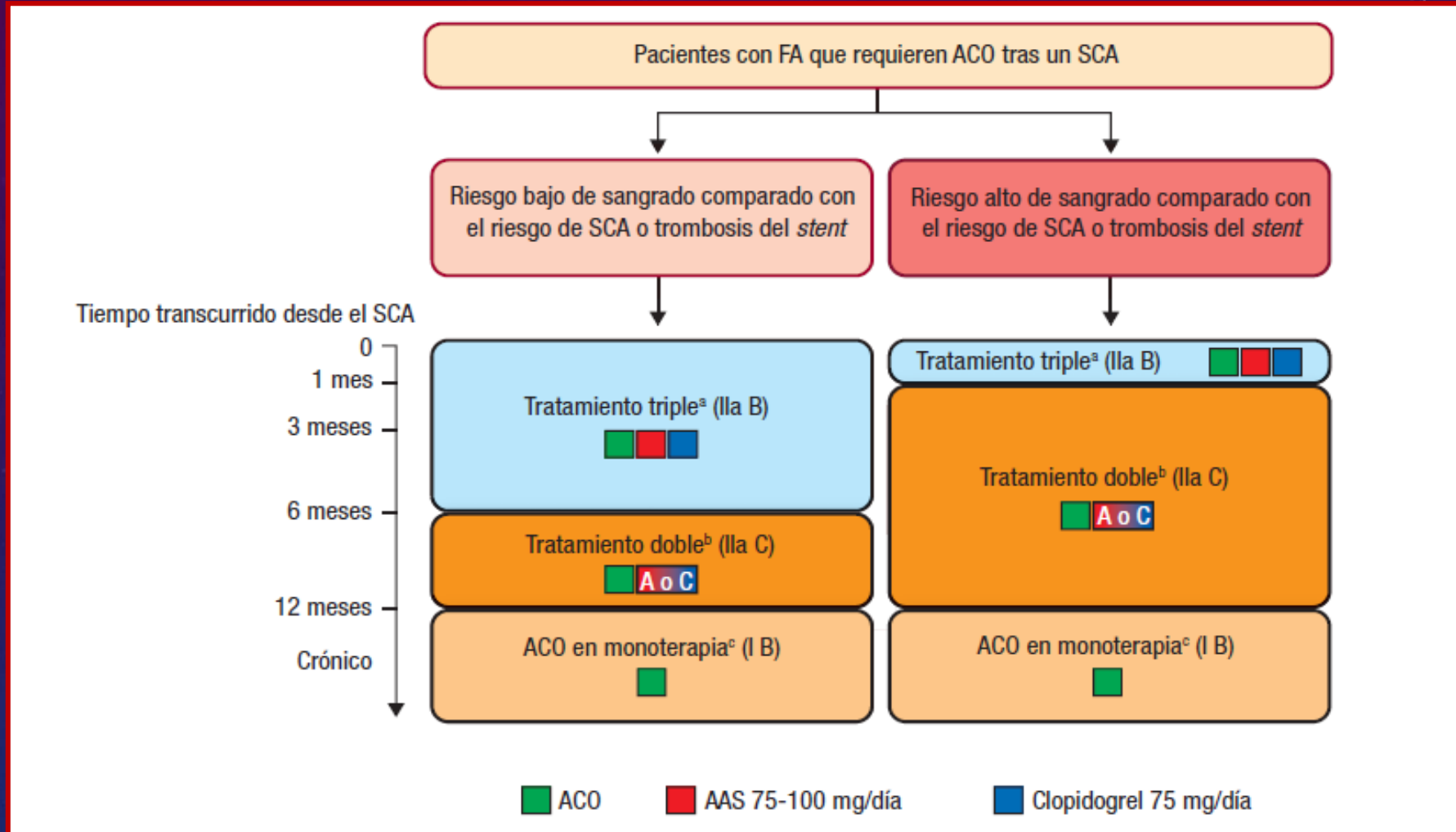
4.-EPISODIO ÚNICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Paciente con un solo episodio de FA debería ser considerado, factor suficiente para valorar el inicio de tratamiento anticoagulante. El riesgo de tromboembolismo es similar independientemente de la forma de presentación de la FA tal como se demostró en el estudio ACTIVE.

En el estudio ROCKET-AF la mortalidad fue ligeramente menor en pacientes con FA paroxística comparado contra FA persistente o permanente.

RECOMENDACIÓN: La elección de un anticoagulante no esta influenciado por el patrón de FA o el número de episodios.

8.-Tratamiento antitrombótico tras un SCA en pacientes con FA que requieren anticoagulación



9.-INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO CON COLOCACION DE STENT

Pacientes con FA Y SCA o EC estable pueden requerir PCI con colocación de stent. El uso de aVKs se ha estudiado solo en un ensayo clínico aleatorizado y actualmente esta bajo investigación en pacientes con los ACODs. Todos los estudios de fase III se han realizado con uso concomitante de AAS (<100 mg por día) pero solo el estudio RE-LY incluyo un número sustancial de pacientes con clopidogrel con o sin aspirina.

Consenso de la ESC, sugirió terapia triple (Anticoagulante, aspirina y clopidogrel), seguido por un periodo dual (anticoagulante y antiagregante preferiblemente clopidogrel), después de un año continuar con anticoagulación oral.

RECOMENDACIÓN: El objetivo posterior a la colocación de un stent en paciente con FA y cardiopatía isquémica es **mantener un TTR > 70% con INR 2,0 – 2,5.**

En caso de usar un ACOD es preferible usar la **dosis mas baja:** Dabigatrán 110 mg cada 12 horas, Rivaroxaban 15 mg cada 24 horas, Apixaban 2.5 mg cada 12 horas o Edoxabán 30 mg cada 24 horas.

EDITORIAL

0 PIONEERS!

The Beginning of the End of Full-Dose Triple Therapy with Warfarin?

Deepak L. Bhatt,
MD, MPH

11.-CARDIOPATIA ISQUÉMICA ESTABLE

La **combinación de AA plaquetarios y ACOs** aumentan el riesgo de sangrado, es por eso la importancia del adecuado uso de estos medicamentos.

30% de los pacientes incluidos en los 4 estudios principales de los ACODs tenían enfermedad arterial coronaria. Aunque no se han realizado estudios con el objetivo de evaluar estos fármacos en cardiopatía isquémica, en el análisis de subgrupos de estos estudios los pacientes tenía pocos eventos coronarios (< 1.5%/año). Ante la escasa evidencia la ESC emite la siguiente recomendación:

RECOMENDACIÓN: Monoterapia con los ACODs preferible para pacientes con FA y EAC estable. Aplica para todos los fármacos.

COMENTARIO: Ante la ausencia de estudios comparativos directos, ningún ACOD puede ser recomendado sobre otro.

12.-CARDIOVERSIÓN

La **CV eléctrica o farmacológica** asociada 5-7% de eventos tromboembólicos dentro del 1º mes cuando los pacientes con FA no se encuentran adecuadamente anticoagulados. Análisis retrospectivo de fase III (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE) **no encontraron diferencias** entre los ACODs y los aVKs en pacientes con FA y que se les realizó CV.

El estudio X- VeRT rivaroxaban en 1504 p. con CV, el objetivo primario de eficacia (ICTUS, AIT, embolismo periférico, IAM y muerte cardiovascular) se presentó en 0,51% de los paciente con Rivaroxaban y 1,02% con warfarina, sangrado mayor 0,6% con Rivaroxaban y 0,8% con warfarina, Rivaroxaban fue asociado con tiempo mas corto en cardioversión comparado contra warfarina (25 días vs 34 días), siendo estadísticamente significativo.

El estudio ENSURE-AF con edoxaban en más de 1.000 pacientes también demuestra que este fármaco puede ser utilizado de forma ventajosa en la CV eléctrica tanto en una estrategia guiada por eco TE como no guiada.

RECOMENDACIÓN: aVKs es el de elección para pacientes que se realizará CV. Evidencia actual sugiere que los ACODS son seguros y efectivos con la principal ventaja de acortamiento del tiempo de la CV

COMENTARIO: No parece haber diferencias en seguridad y eficacia entre ACODs aunque sólo **Rivaroxaban y Edoxaban** han publicado estudios ad hoc

13.-ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ESTABLE

En el estudio ROCKET-AF cerca del 5,9% de los pacientes presentaban EAP, estos pacientes no presentaban mayor riesgo de eventos vasculares cerebrales o isquémicos comparados con los pacientes que no tenían EAP.

Sin embargo cuando se comparó contra warfarina, los pacientes que habían recibido Rivaroxaban presentaron mayores eventos de sangrado (Sangrado mayor y menor).

RECOMENDACIÓN: Hasta que surja nueva evidencia, el tratamiento de elección en terapia antitrombótica en pacientes con FA y EAP es el mismo que en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad arterial coronaria.

COMPASS study Rivaroxaban 2.5 c/12h+100mgAAS ó 5gc/12h+100 mg AAS parado por resultados sobresalientes

14.-PACIENTE CON FA Y TRATAMIENTO PARA CONTROL DEL RITMO O FRECUENCIA

Paciente con **diltiazem, verapamilo, amiodarona, dronedarona y quinidina** interactúan con la absorción de los ACODs como consecuencia incrementando los niveles del 10-100%. Amiodarona aumenta los niveles de los ACODs ligeramente y no hay necesidad de modificar la dosis de estos fármacos excepto en pacientes con ERC y Rivaroxaban. Dronedarona aumenta los niveles de los ACODs , por lo que no debería de ser usado con Dabigatran.

Diltiazem tiene un efecto menor en los niveles de los ACODs y puede ser combinado sin la reducción de la dosis, excepto en pacientes con ERC y que estén bajo tratamiento con Rivaroxaban.

RECOMENDACIÓN: La dosis de Dabigatran o Edoxabán deberá ser reducida en pacientes que toman verapamilo.

No es necesario reducirla en los que toman Rivaroxaban

Apixaban no interactúa con amiodarona o Verapamilo.

Dabigatrán esta contraindicado en combinación con dronedarona.

Edoxabán 30 mg debería ser usado en paciente con dronedarona.

ACODs Y ANTIARRÍTMICOS

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data ^a	+40%	Minor effect ^a (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)

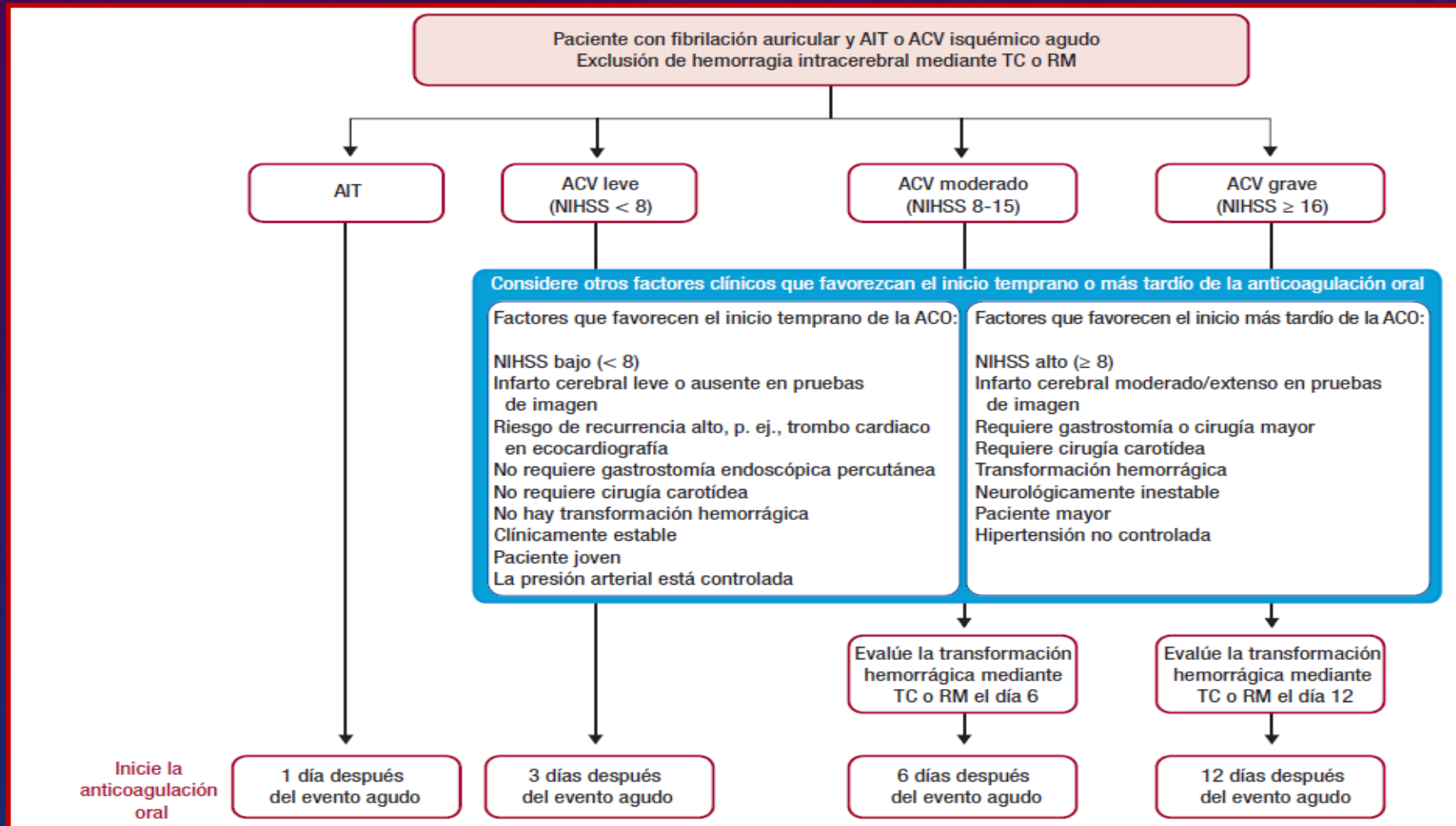
15.-PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es un factor de riesgo para presentar hemorragias en los pacientes que se encuentran anticoagulados.

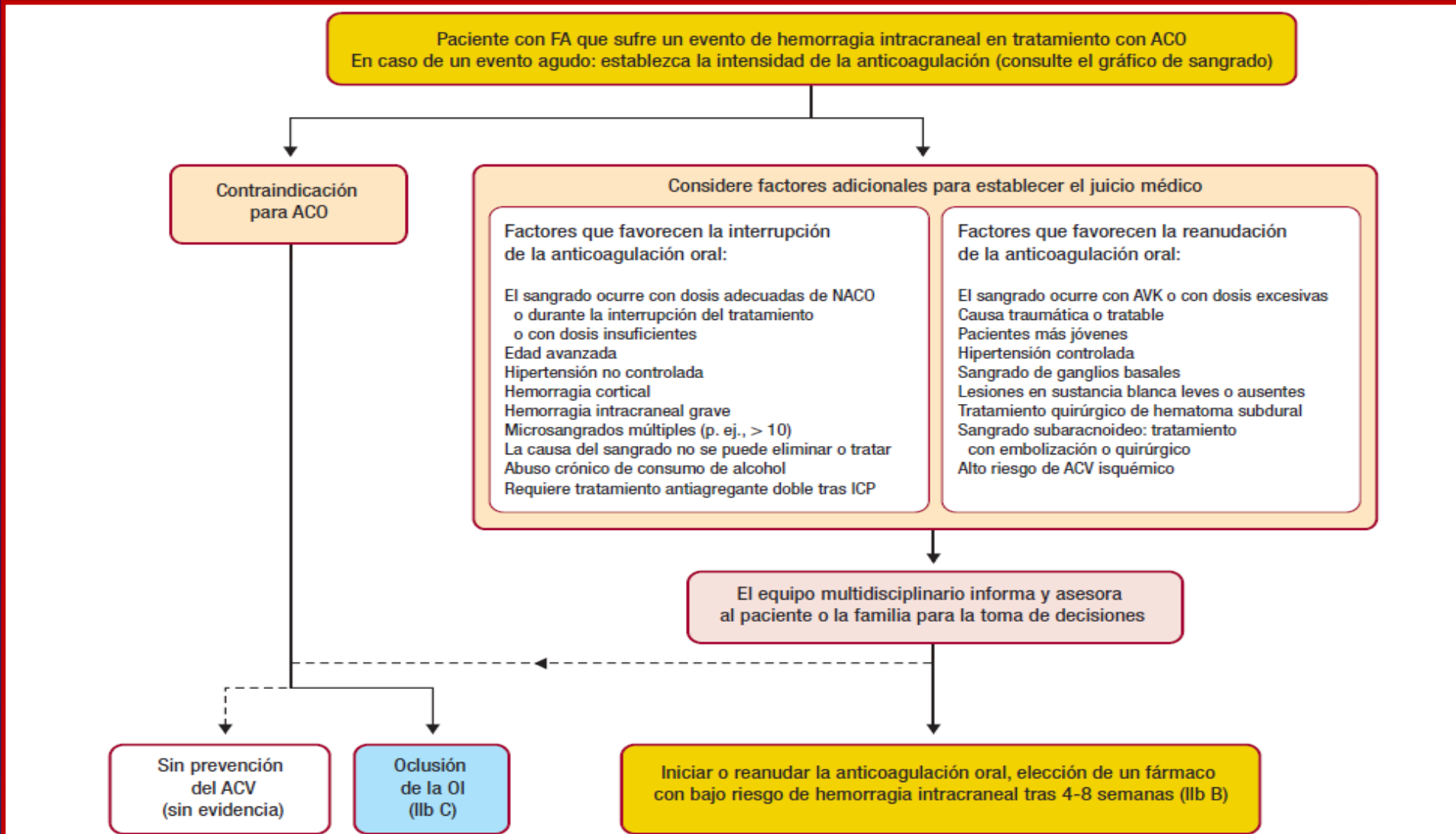
Los ACODs se han evaluado ampliamente para la prevención del ICTUS en pacientes con FA que reúnen los requisitos para el tratamiento con anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en presencia o ausencia de hipertensión.

No existe una recomendación que este a favor de un nuevo anticoagulante oral en particular.

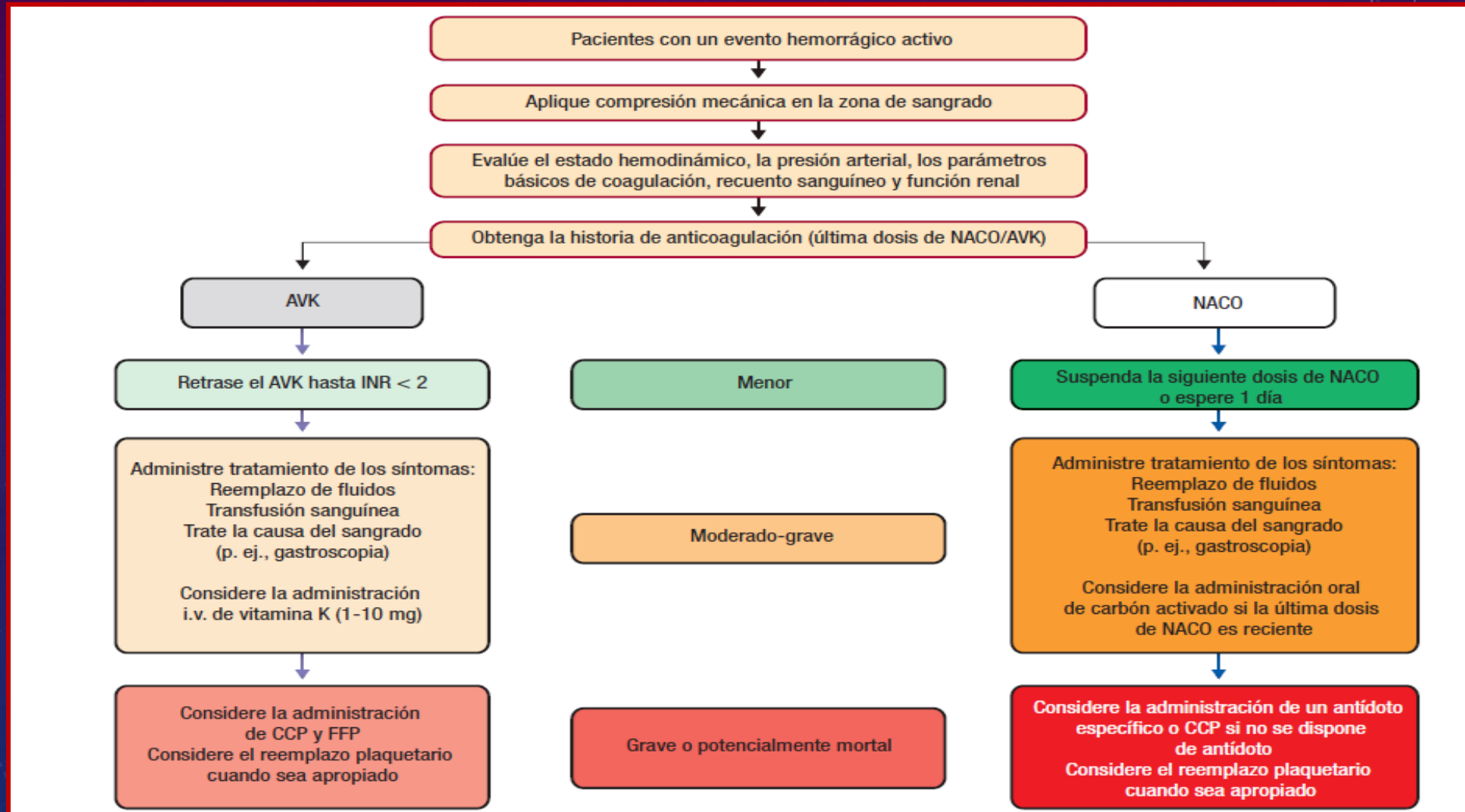
Inicio o continuación de la anticoagulación en pacientes con FA tras un ictus o AIT



Inicio o reanudación de la anticoagulación en pacientes con FA tras un evento de hemorragia intracraneal



Tratamiento del sangrado activo en pacientes que reciben anticoagulación

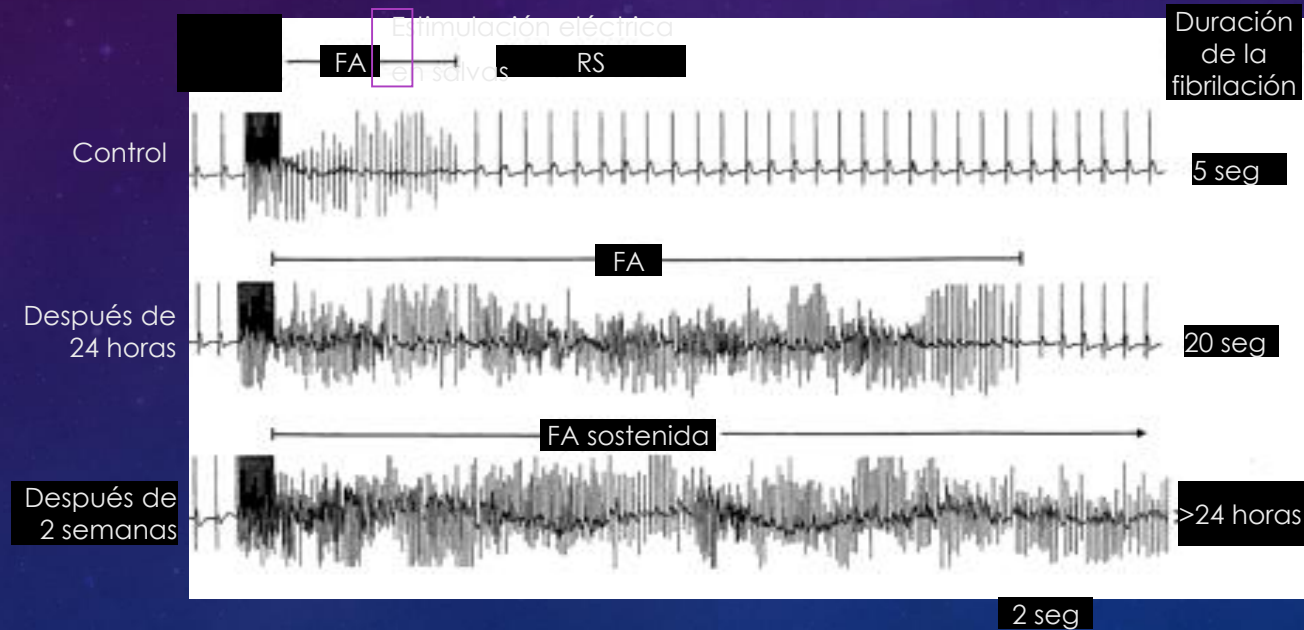


ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y OTRAS ASOCIADAS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

- Envejecimiento
- Hipertensión
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- Hipertrofia Ventricular Izquierda
- Valvulopatías
- Miocardiopatías
- Comunicación interauricular
- Cardiopatía Isquémica
- EPOC
- Diabetes

EL REMODELADO AURICULAR ESTIMULA AÚN MÁS LA FA

- La FA produce cambios electrofisiológicos que estimulan aún más la FA¹
- Esos cambios son la causa y la consecuencia del remodelado auricular eléctrico, contráctil y estructural, y se producen en cuestión de días²



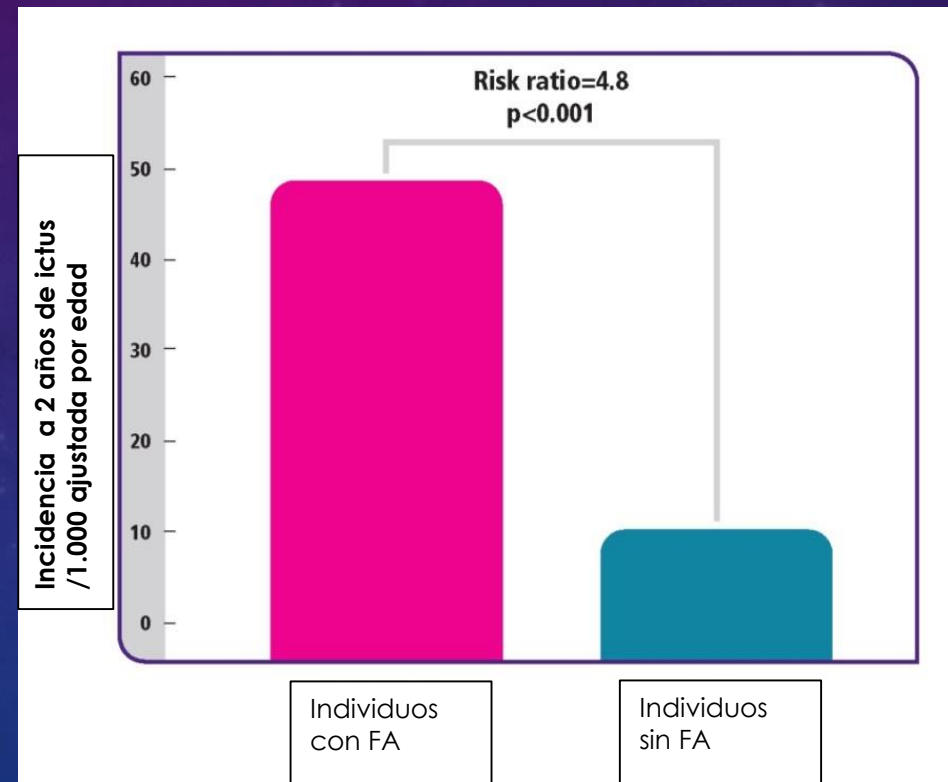
Estudio en animales de experimentación

1. Wijffels MCEF, et al. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
2. Schotten U, et al. *Circulation*. 2003;107:1433-1439.

Importancia de la FA en el ICTUS

Ictus relacionado con FA en comparación con el ictus no relacionado con la FA

- La FA es responsable de aproximadamente el 15% de todos los ictus¹⁻³
- Riesgo elevado de recurrencia: 12% anual en pacientes con ictus previo⁴



INCAPACITACION DEL ICTUS RELACIONADO CON FA

Ictus relacionado con FA en comparación con el ictus no relacionado con la FA

- El ictus en pacientes con FA es más grave que en aquellos sin FA

