

# Todos los Pacientes Deben Ser Tratados con los Nuevos Anticoagulantes Orales

**Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FHRS, FESC**  
**Professor Department of Medicine**  
**Director Arrhythmia & Pacing Service**  
**Director Hamilton Atrial Fibrillation Reference Centre**  
**Hamilton Health Sciences, Population Health Research Institute**  
**McMaster University**

## Debates en Cardiología:

**Fibrilación Auricular y prevención de sus complicaciones tromboembólicas**

*Atrial fibrillation and prevention of its thromboembolic complications*



 **Michael G. DeGroot**  
SCHOOL OF MEDICINE



**McMaster**  
**University**  
DIVISION OF CARDIOLOGY 

# Conflictos de Interes

- ❖ **Research Grants: Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical, Transoma, Juan Valdez Café de Colombia, Other Undisclosed Colombian Pharmaceutical Companies!**
- ❖ **Honorarium: Biosense Webster, Boston Scientific, Biotronik, Medtronic, St. Jude Medical, Transoma Astra Zeneca, Boeringher Ingelheim, Procaps, Sanofi-Aventis, Merck.**
- ❖ **Advisory Boards: Medtronic, Biosense Webster, Boston Scientific, Biotronik, Transoma, Schering Plough, Merck**
- ❖ **I have no stock options under my name... all under Dr. Stuart Connolly's name! (AIG, Merryll Lynch)**
- ❖ **I have received Pens, Bags, Memory sticks, tickets to ball games, hockey games, soccer games, invitations for dinner, drinks and other undisclosed entertainment.**
- ❖ **Nonetheless... I do have my own unbiased opinions!**

# G. Klein's Debaters Rules

- ✓ Cambie el título a su acomodo
- ✓ Degrade a su oponente cuando le venga en gana!
- ✓ Use información anecdótica a tutiplén
- ✓ Las diapos que no estén de acuerdo con su posición páselas rápido como la de los conflictos de interés
- ✓ Utilice información no publicada de estudios clínicos randomizados
- ✓ Cite a Framingham al menos una vez
- ✓ No le haga caso al Presidente de la sesión
- ✓ Incite los peores instintos de la audiencia
- ✓ Cite a su oponente fuera de contexto
- ✓ Si no puedes convencer....confunde!
- ✓ No sea imbécil no debata a Morillo, los que lo han hecho han sufrido las consecuencias tarde o temprano !

# Cambie el título a su acomodo

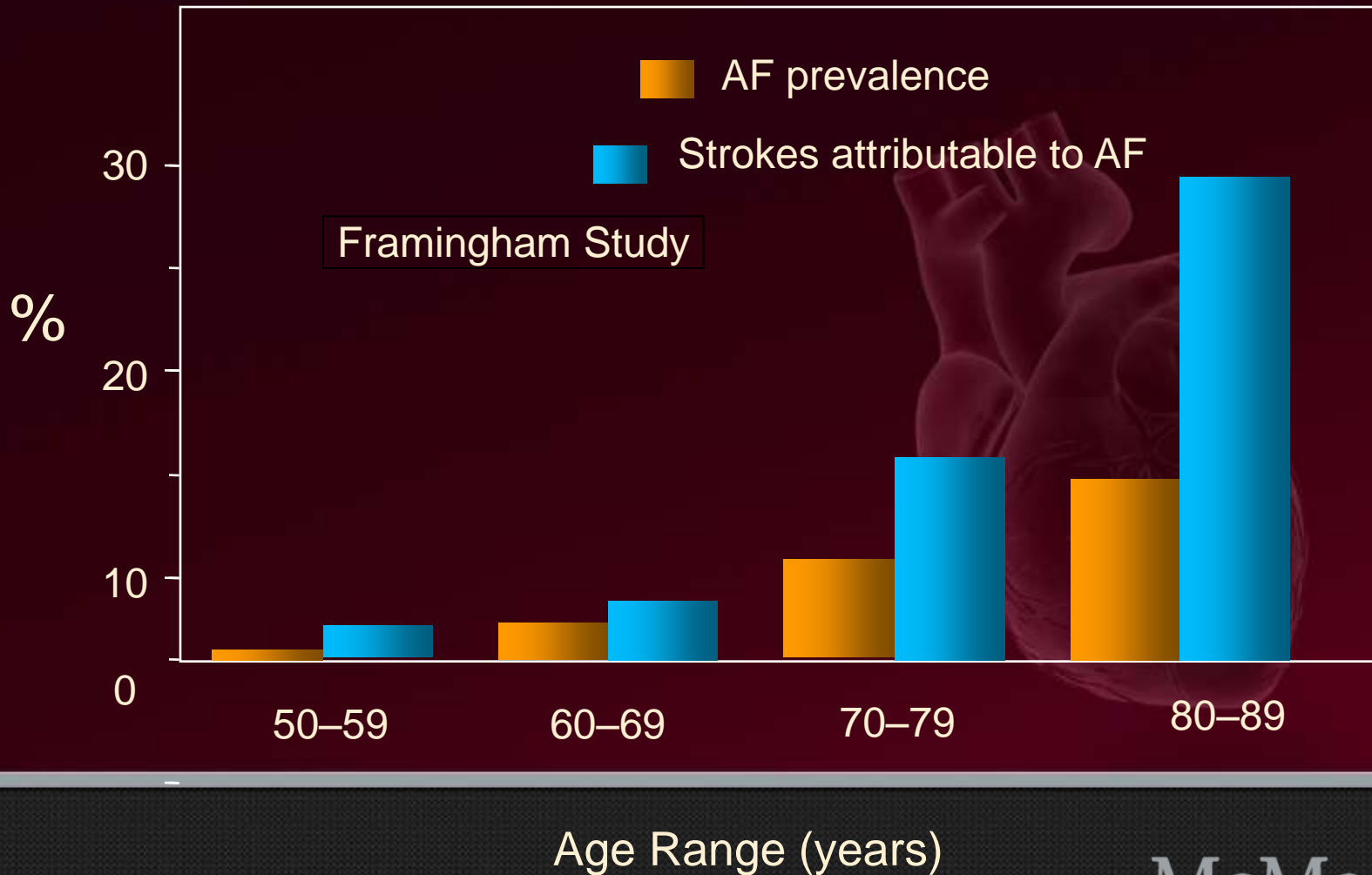
**Todos los Pacientes Deben Ser Tratados con los  
Nuevos Anticoagulantes Orales**

**A**

**CASI Todos los Pacientes Deben Ser Tratados con  
los Nuevos Anticoagulantes Orales**

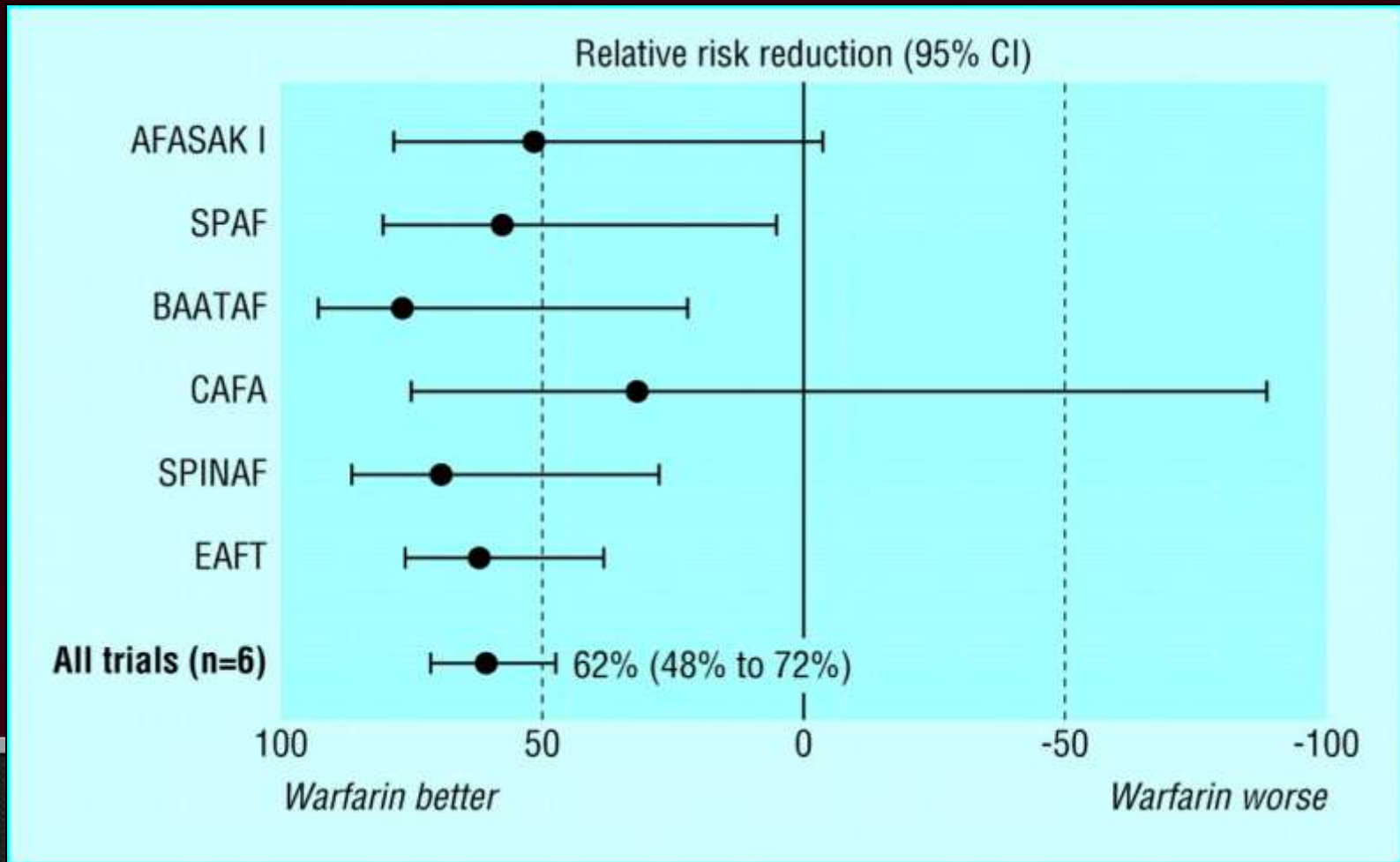


# 1/6 of All Strokes Attributable to AF



Wolf et al. Stroke 1991;22:983-988.

# Relative Risk Reduction of Stroke in Atrial Fibrillation: Warfarin Compared with Placebo



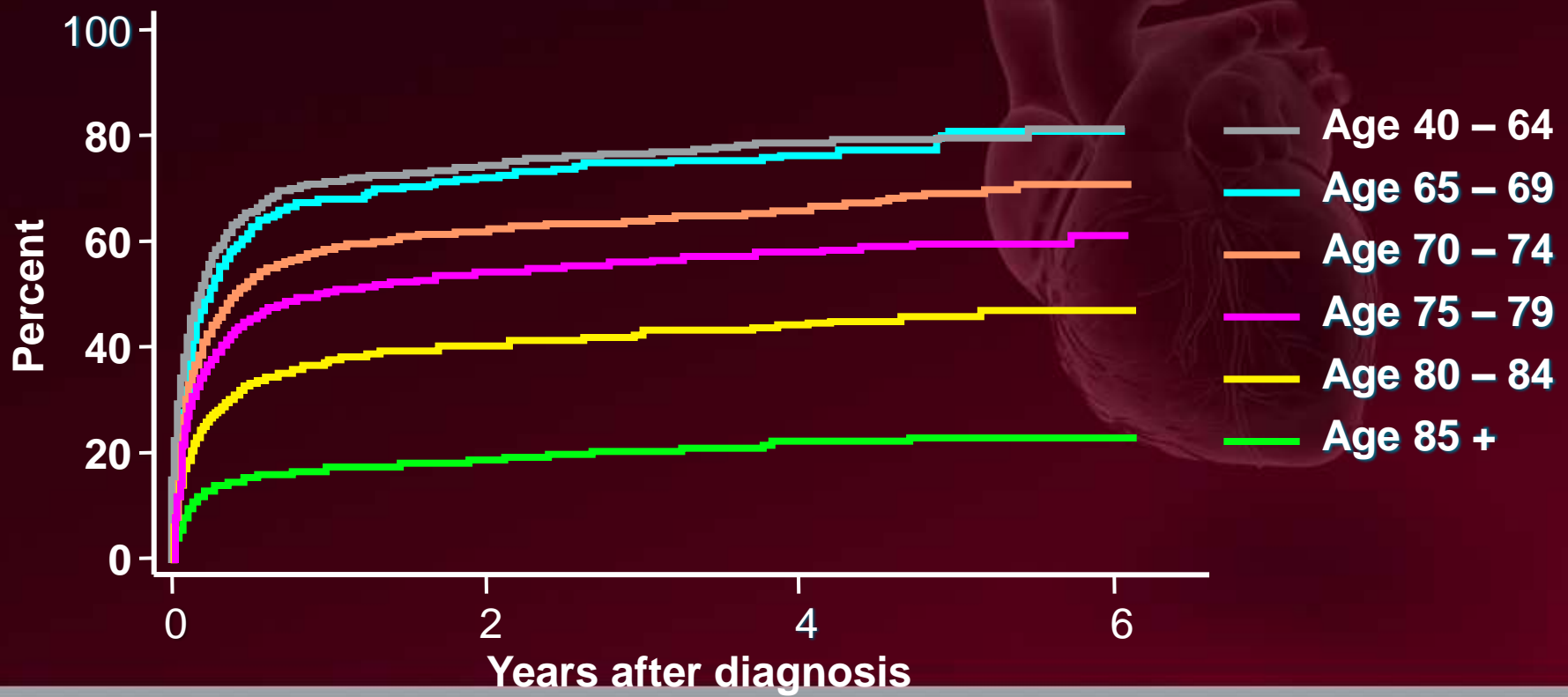
1. Lip GYH *et al.* *BMJ* 2002; 325: 1022–1025.

# Recent Surveys of Warfarin Use

Year	Survey	Population	% Warfarin
1999	ATRIA Study	N = 11,082 USA HMO; no CI	60% high risk patients
2005	NABOR Study	N = 945 USA hospital/community	55% high risk patients
2006	EuroHeart Survey	N = 2706; outpatients 35 European countries	64%
2006	Hylek et al	N = 402; age $\geq 65$ USA, teaching hospital	51% on discharge
2006	Birman-Deych et al	N = 16,007 USA Medicare	49%

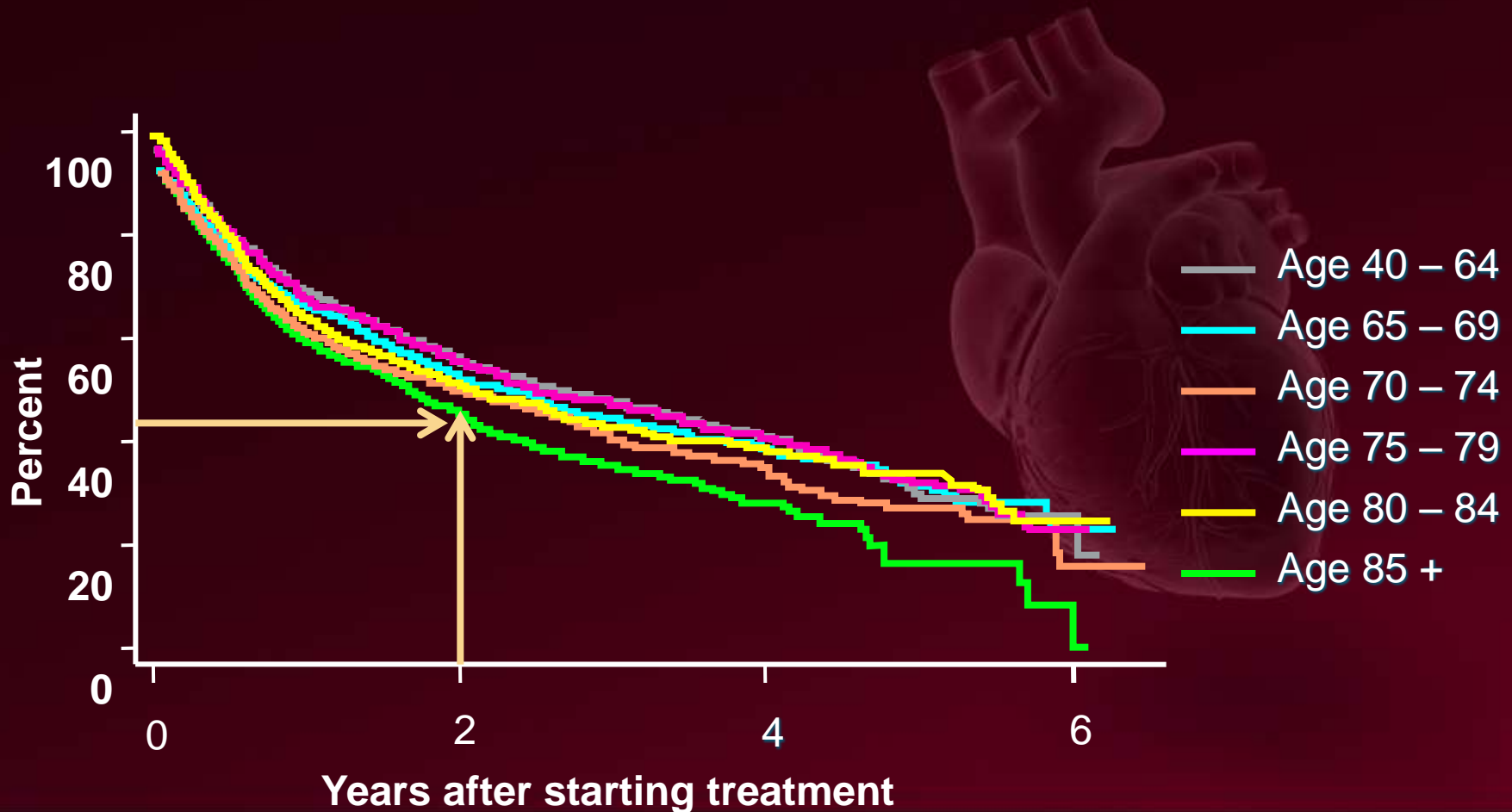
# Warfarin Use in General Practice: Initiation

- 41,000 chronic AF treated by GPs in UK
- Administrative database study
- Diagnosed after Jan 2000



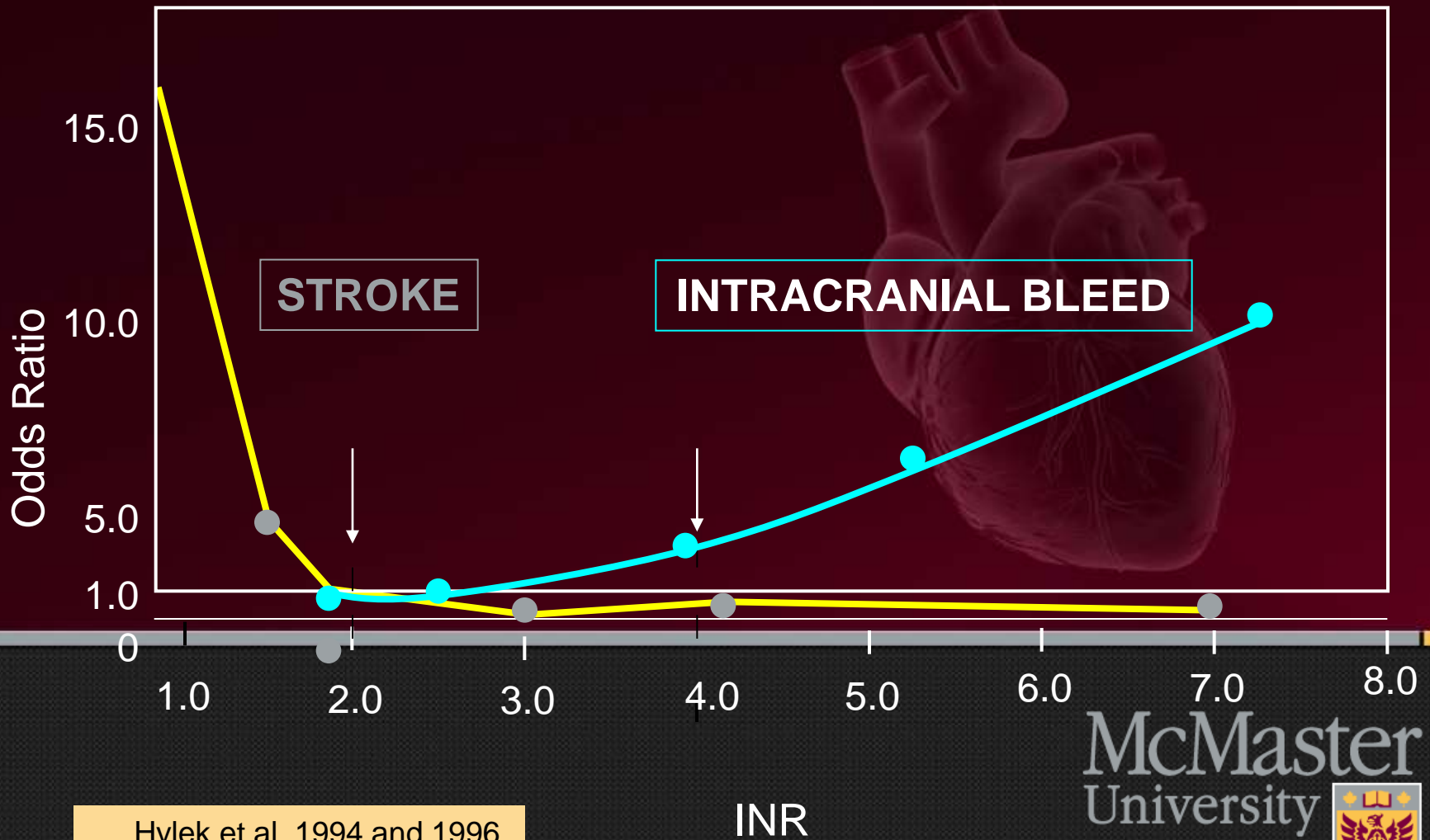


# Warfarin Use in General Practice: Discontinuation



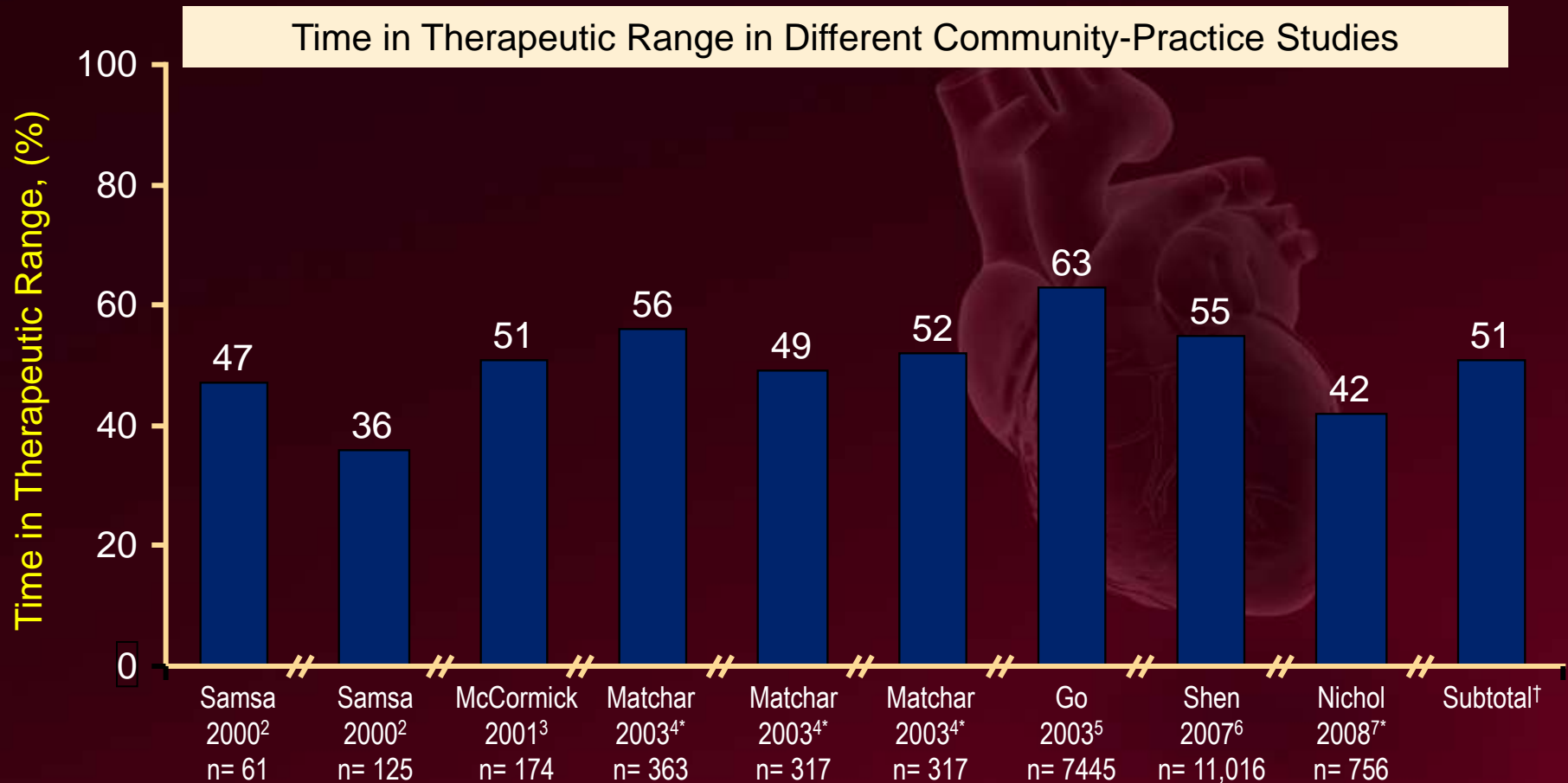
**Proper Therapeutic Range for INR:**  
*INR Values with Stroke or Intracranial Bleed*

**EFFICACY AND SAFETY OF WARFARIN**

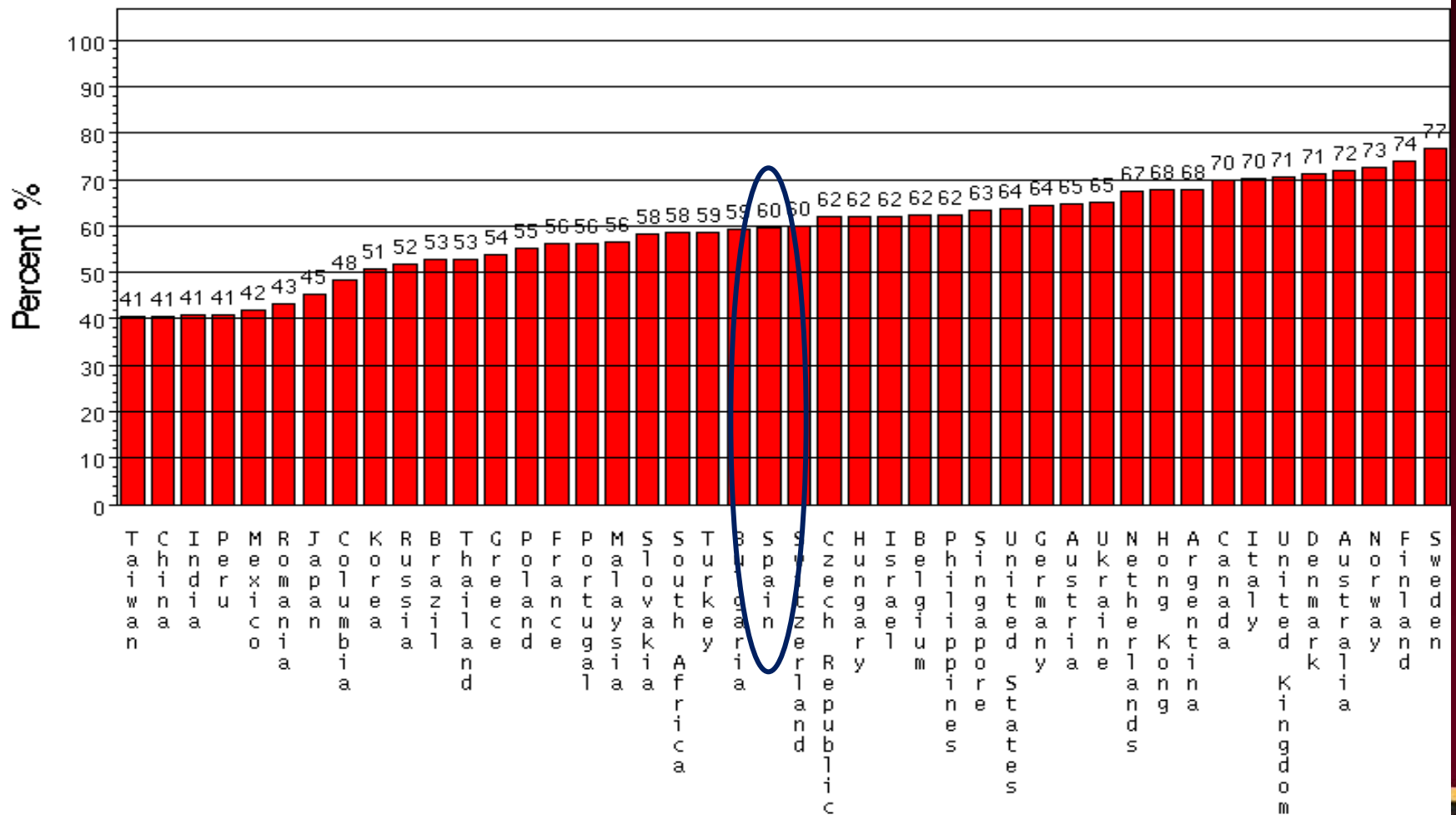


Hylek et al. 1994 and 1996.

# In Community Practice, Warfarin-Treated Patients With Atrial Fibrillation Were in Therapeutic Range 51% of the Time



# INR Control in RE-LY



# Hospitalized Patients With AF and a High Risk for Stroke Are Not Being Provided With Adequate Anticoagulation:



t

ology



# Antagonistas de la Vitamina K

- ❖ 50% de los pacientes ideales son tratados con AVK.
- ❖ 50% descontinúan warfarina 3-5 años.
- ❖ 50% de los que reciben warfarin tienen un control del INR apropiado.
- ❖ Riesgo de sangrado mayor (duplica el RRR de HIC)
- ❖ Múltiples interacciones (drogas-alimentos)

# Limitaciones de la Terapia con AVK

Respuesta  
Impredecible

Ventana Terapeutica  
Estrecha  
(INR rango 2-3)

Monitoreo de  
Rutina

Accion lenta

**Terapia con AVK  
tiene varias  
limitaciones  
que dificultan  
su uso en la  
practica clinica**

Ajuste frecuente de dosis

Multiples interacciones  
alimeticias

Multiples interacciones  
medicamentos

Resistencia Warfarina

# Warfarin Interactions

Specific Drugs Reported		
acetaminophen	fenoprofen	oxymetholone
alcohol†	fluconazole	pantoprazole
allopurinol	fluorouracil	paroxetine
aminosalicylic acid	fluoxetine	penicillin G, intravenous
amiodarone HCl	flutamide	pentoxifylline
argatroban	fluvastatin	phenylbutazone
aspirin	fluvoxamine	phenytoin†
atenolol	gefitinib	pipercillin
atorvastatin†	gemfibrozil	piroxicam
azithromycin	glucagon	pravastatin†
bivalirudin	halothane	prednisone†
capecitabine	heparin	propafenone
cefamandole	ibuprofen	propoxyphene
cefazolin	ifosfamide	propranolol
cefoperazone	indomethacin	propylthiouracil†
cefotetan	influenza virus vaccine	quinidine
cefoxitin	itraconazole	quinine
ceftioxcid	ketoprofen	ribeprazole
cerivastatin	ketorolac	ranitidine†
chenodiol	lansoprazole	rofecoxib
chloramphenicol	lepirudin	sertraline
chloral hydrate†	levamisole	simvastatin
chlorpropamide	levofloxacin	stanazolol
cholestyramine†	levothyroxine	streptokinase
cimetidine	liothyronine	sulfamethizole
ciprofloxacin	lovastatin	sulfamethoxazole
cisapride	mefenamic acid	sulfapyrazole
clantitromycin	methimazole†	sulfisoxazole
clofibrate	methyldopa	sulindac
COUMADIN overdose	methylphenidate	tamoxifen
cyclophosphamide†	methylsalicylate	tetracycline
danazol	ointment (topical)	thyroid
dextran	metronidazole	ticarcillin
dextrothyroxine	naconazole (intravaginal, oral, systemic)	ticlopidine
diazoxide	monocizine hydrochloride†	tissue plasminogen activator (t-PA)
diclofenac	nalidixic acid	tolbutamide
dicumarol	naproxen	tramadol
diffusal	neomycin	trimethoprim/sulfamethoxazole
disulfiram	norfloxacin	urokinase
doxycycline	ofloxacin	valdecoxib
erythromycin	olsalazine	valproate
esomeprazole	omeprazole	vitamin E
ethacrynic acid	oxandrolone	zafirlukast
ezetimibe	oxaprozin	zileuton
fenoofibrate		



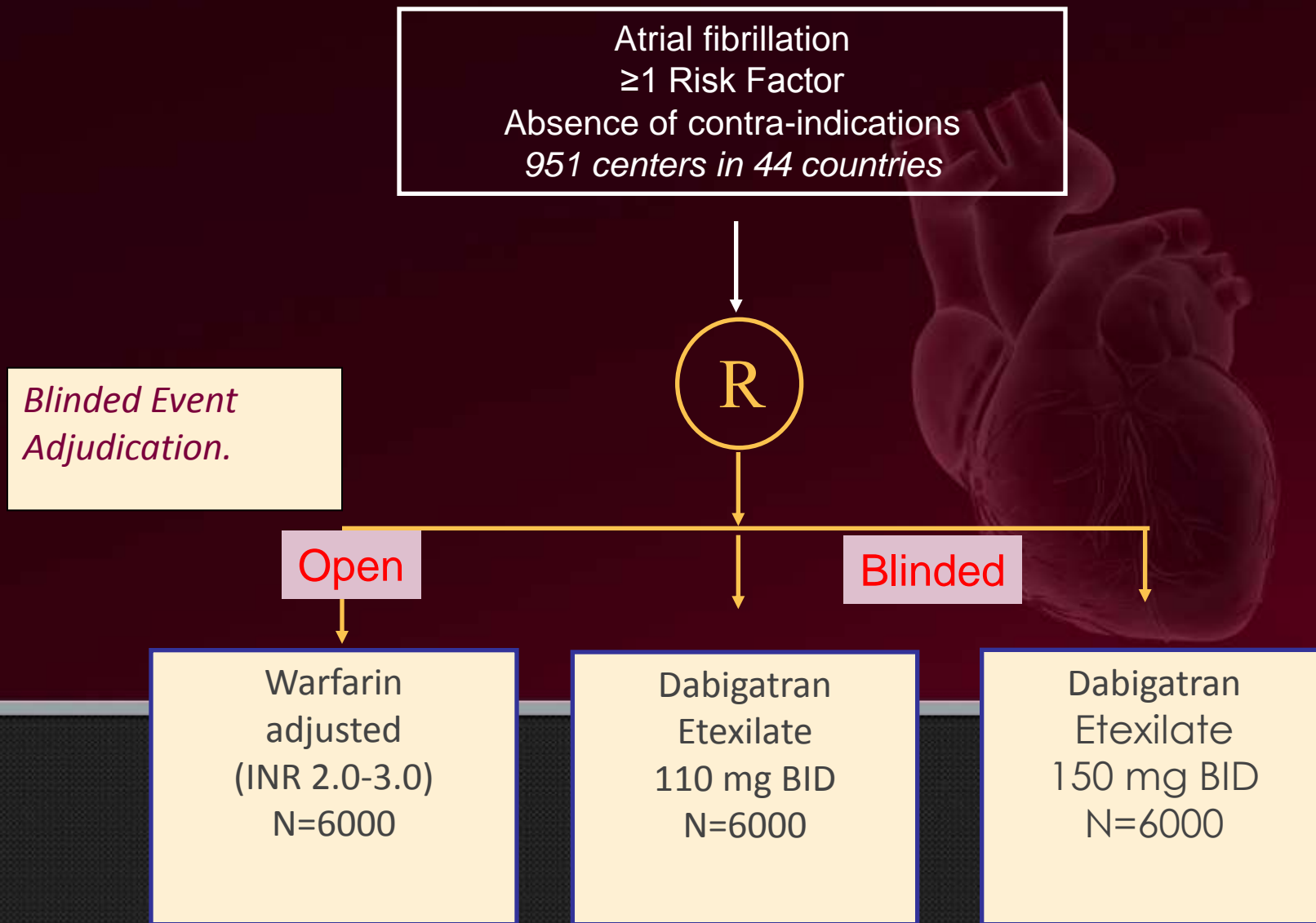
**Increase  
INR**

**Decrease  
INR**

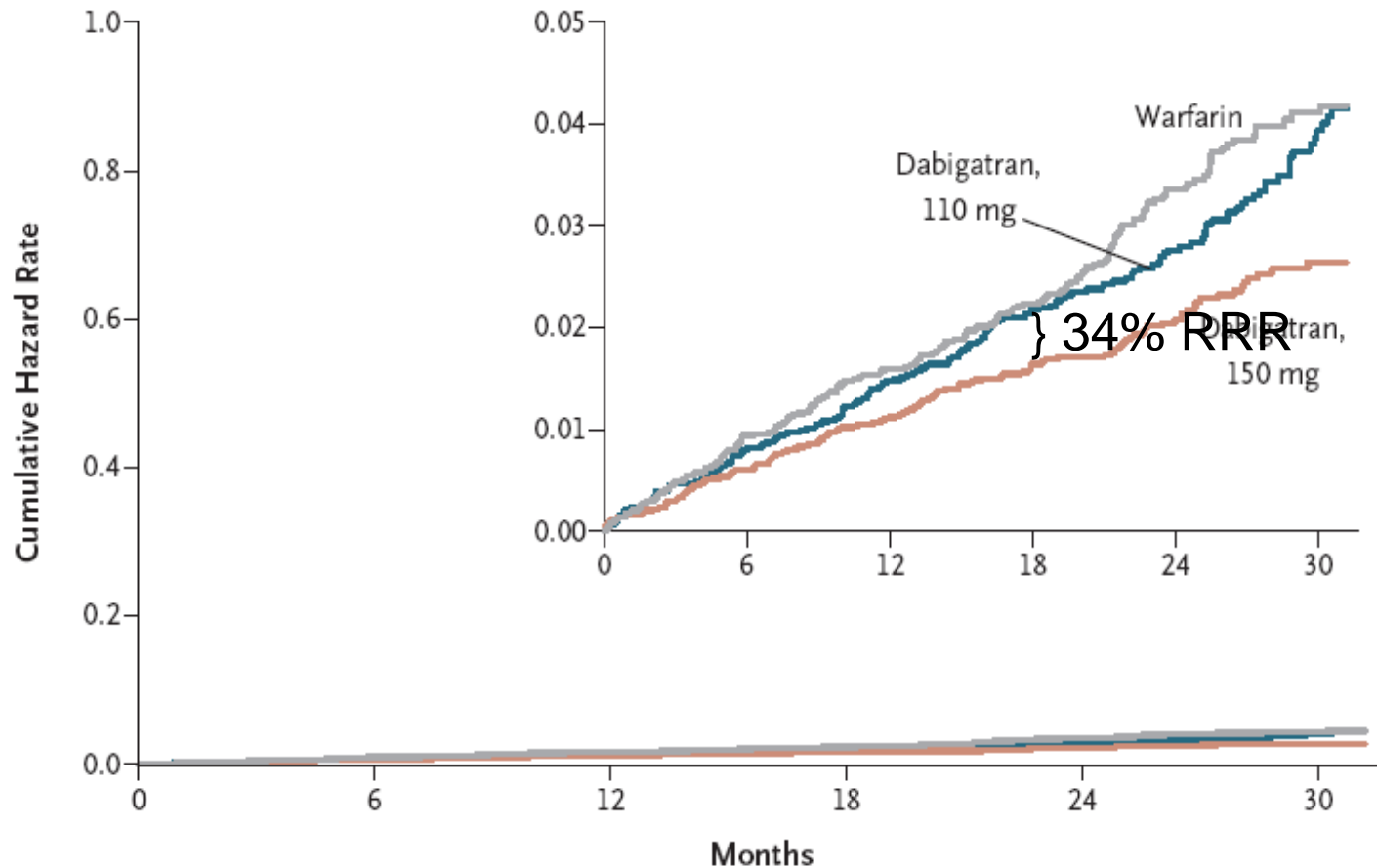


Specific Drugs Reported		
alcohol†	COUMADIN underdosage	phenobarbital
aminoglutethimide	cyclophosphamide†	phenytoin†
amobarbital	dicloxacillin	pravastatin†
atorvastatin†	ethchlorvynol	prednisone†
azathioprine	glutethimide	primidone
butabarbital	griseofulvin	propylthiouracil†
butalbital	haloperidol	raloxifene
carbamazepine	meprobamate	ranitidine†
chloral hydrate†	6-mercaptopurine	rifampin
chloridiazepoxide	methimazole†	secobarbital
chlorthalidone	morizine hydrochloride†	spironolactone
cholestyramine†	nafcillin	sucralfate
clozapine	paraldehyde	trazodone
coctiotropin	pentobarbital	vitamin C (high dose)
cortisone		vitamin K

# RE-LY: A Non-inferiority Trial



# Primary Outcome (Stroke/Systemic embolism)



## No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Connolly SJ et al. NEJM 2009;361:1139-51.



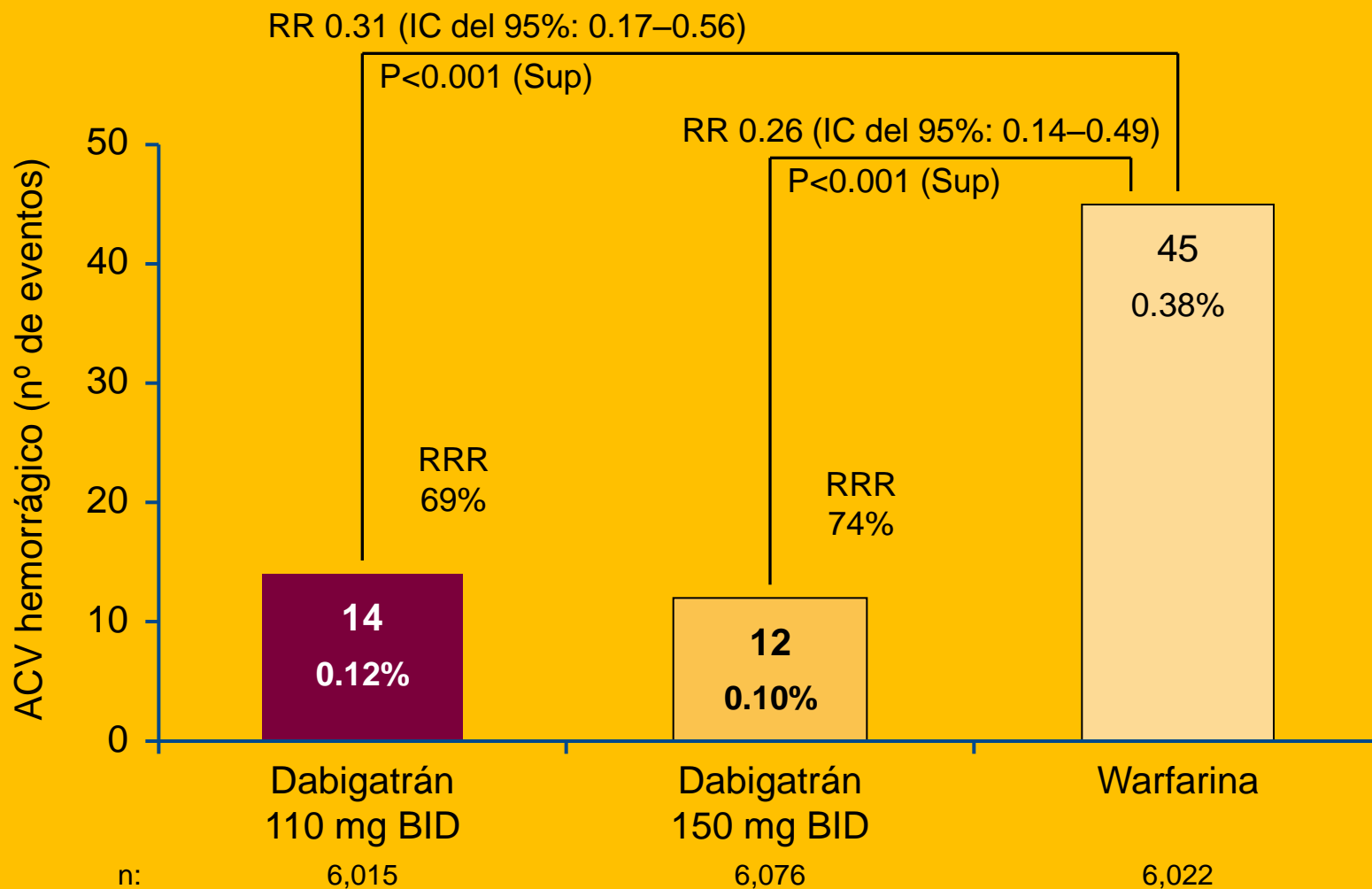
# SANGRADO MAYOR Y COMPONENTES

Característica	Dabigatrán 150 mg	Dabigatrán 110 mg	Warfarina	Valor P D150 vs. W	Valor P D110 vs. W
Número de pacientes	6,076	6,015	6,022		
Tasa de hemorragia importante (% por año)	3.32	2.87	3.57	0.32	0.003
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Con peligro para la vida</li> <li>● No amenaza la vida</li> <li>● Gastrointestinal</li> </ul>	1.49	1.24	1.85	0.03	<0.001
	2.06	1.83	1.92	0.39	0.65
	1.56	1.15	1.07	0.001	0.52

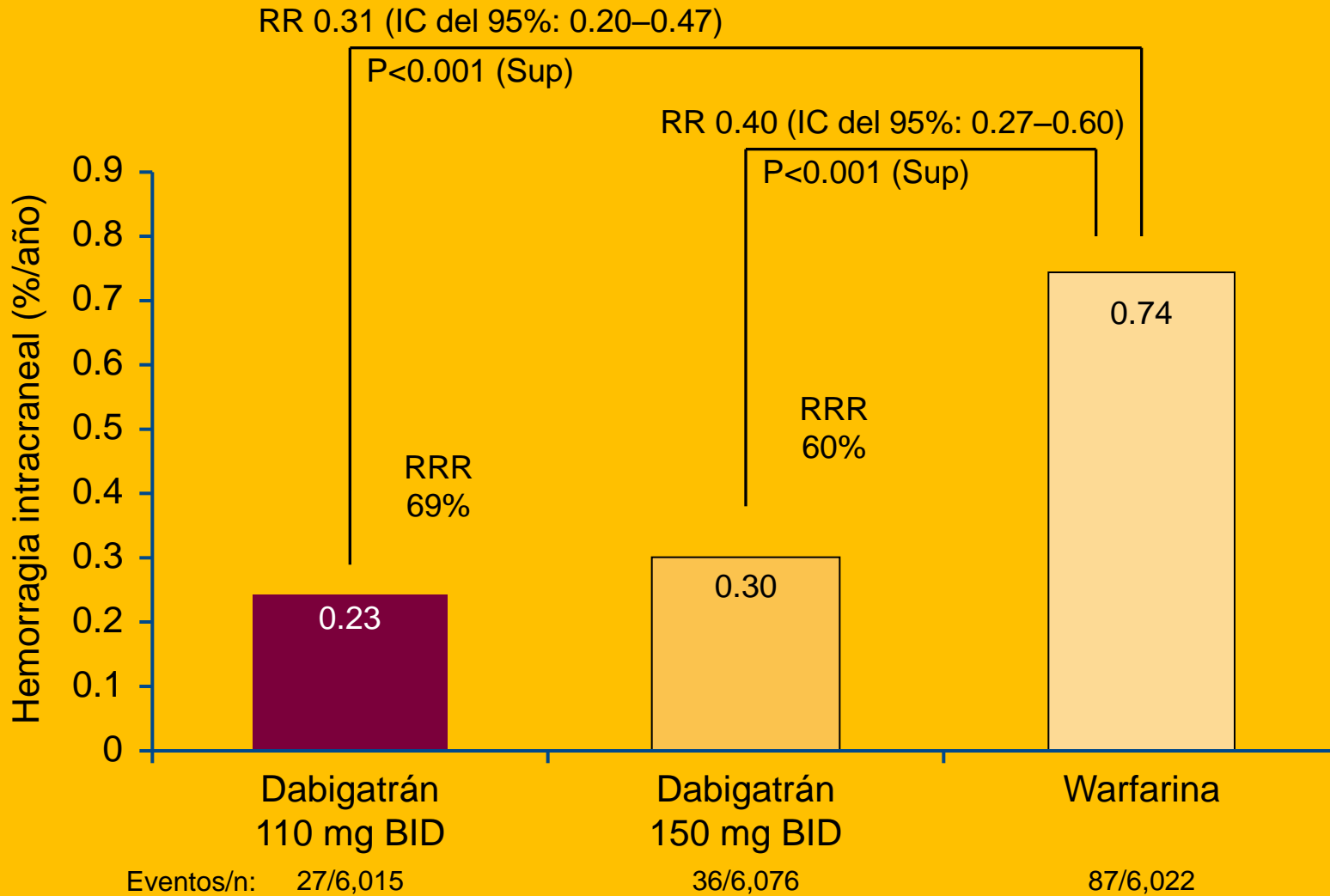
D = dabigatran; W = warfarina. La información representa %/año.

Dabigatrán etexilato está aprobado para uso clínico en la prevención del ACV en fibrilación auricular en Colombia.

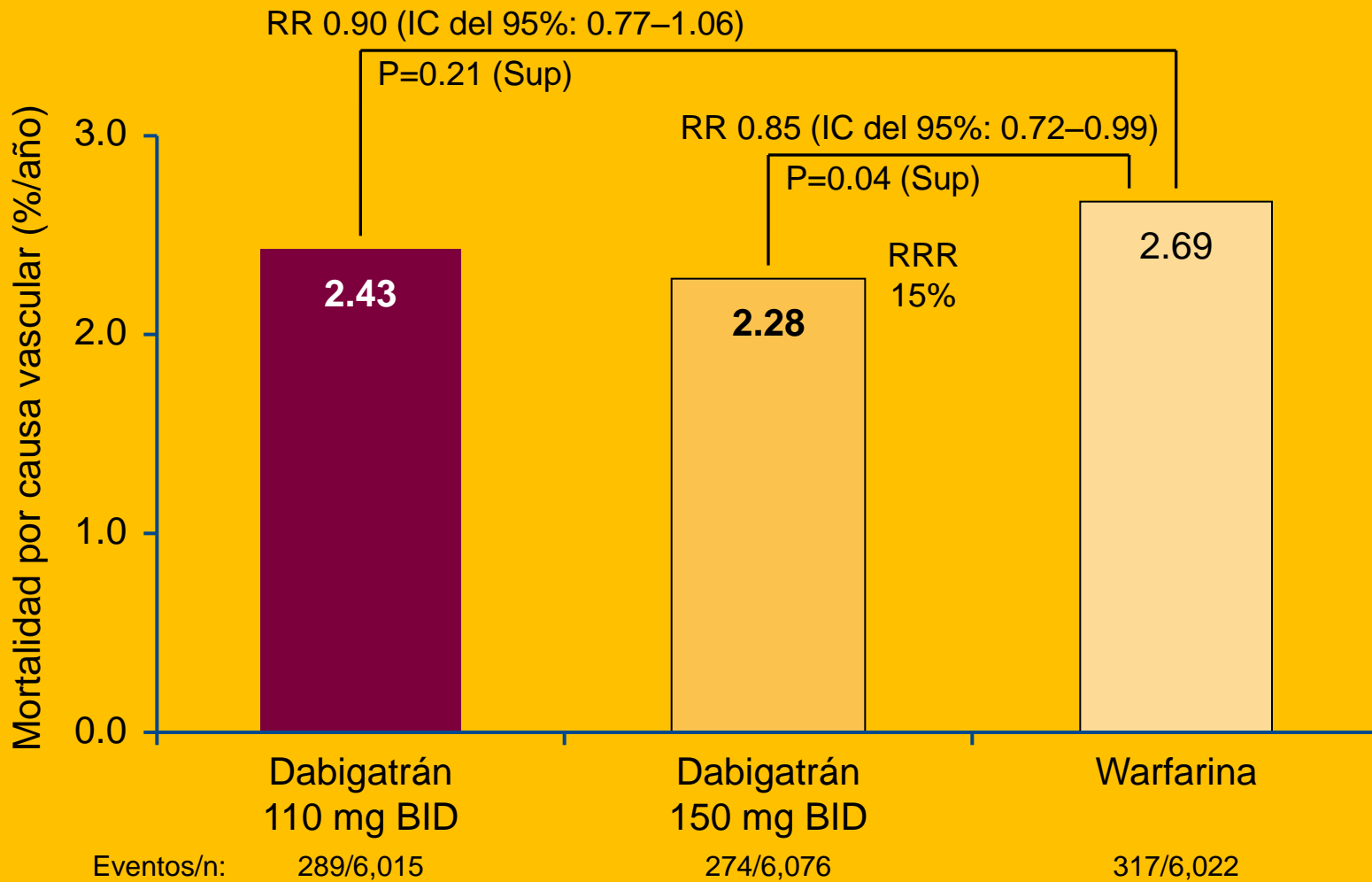
Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.



BID = dos veces al día; RR = riesgo relativo; RRR = disminución del riesgo relativo; Sup = superioridad



BID = dos veces al día; RR = riesgo relativo; RRR = disminución del riesgo relativo; Sup = superioridad



BID = dos veces al día; RR = riesgo relativo; RRR = disminución del riesgo relativo; Sup = superioridad

# Conclusions

- ❖ Dabigatran 150 mg significantly reduced stroke compared to warfarin with similar risk of major bleeding
- ❖ Dabigatran 110 mg had a similar rate of stroke as warfarin with significantly reduced major bleeding
- ❖ Both doses markedly reduced intra-cerebral, life-threatening and total bleeding
- ❖ Dabigatran had no major toxicity, but did increase dyspepsia and GI bleeding

Connolly SJ et al. NEJM 2009;361:1139-51.



# ROCKET AF: Estudio de no-inferioridad, aleatorizado, doble-ciego

FA con 2 o 3 factores de riesgo\*  
o ictus, AIT o embolia sistémica



*N=14 264; doble-ciego;  
45 países, 1178 centros*

**rivaroxabán 20 mg c/24h**  
(15 mg c/24h para CrCl 30–49  
ml/min)

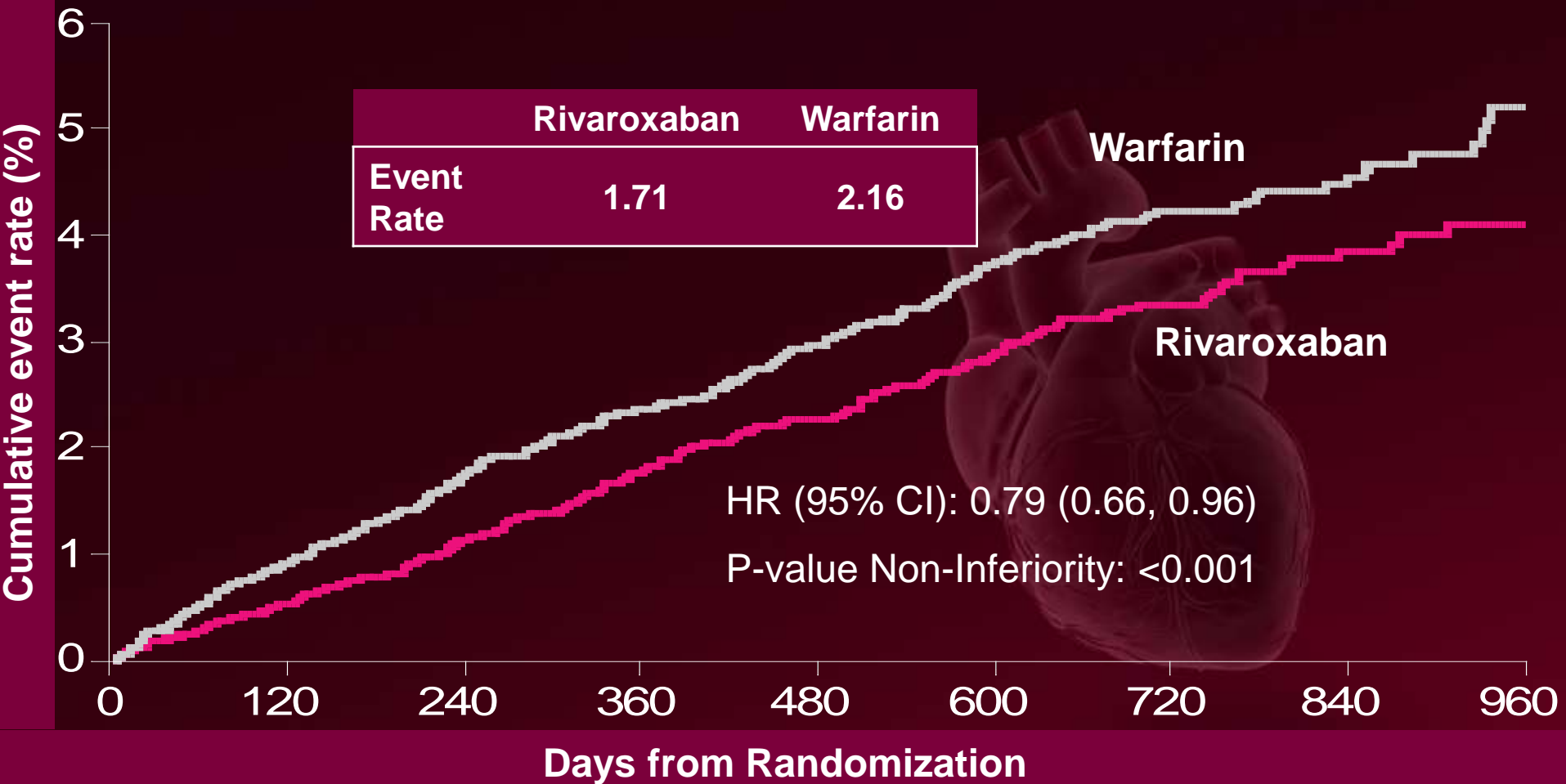
**warfarina INR 2,5**  
(2,0–3,0)

**Desenlace primario: ictus o embolia sistémica y variable compuesta de sangrados graves y no graves clínicamente relevantes**

**Variable secundarias: cada una de las categorías de sangrados y reacciones adversas; y variable compuesta de ictus, embolia sistémica y muerte vascular**

Factores de riesgo incluido insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$ , diabetes; reclutamiento de pacientes sin ictus previo, AIT o embolia sistémica, y sólo 2 factores capped al 10%

# Primary Efficacy Outcome Stroke and non-CNS Embolism

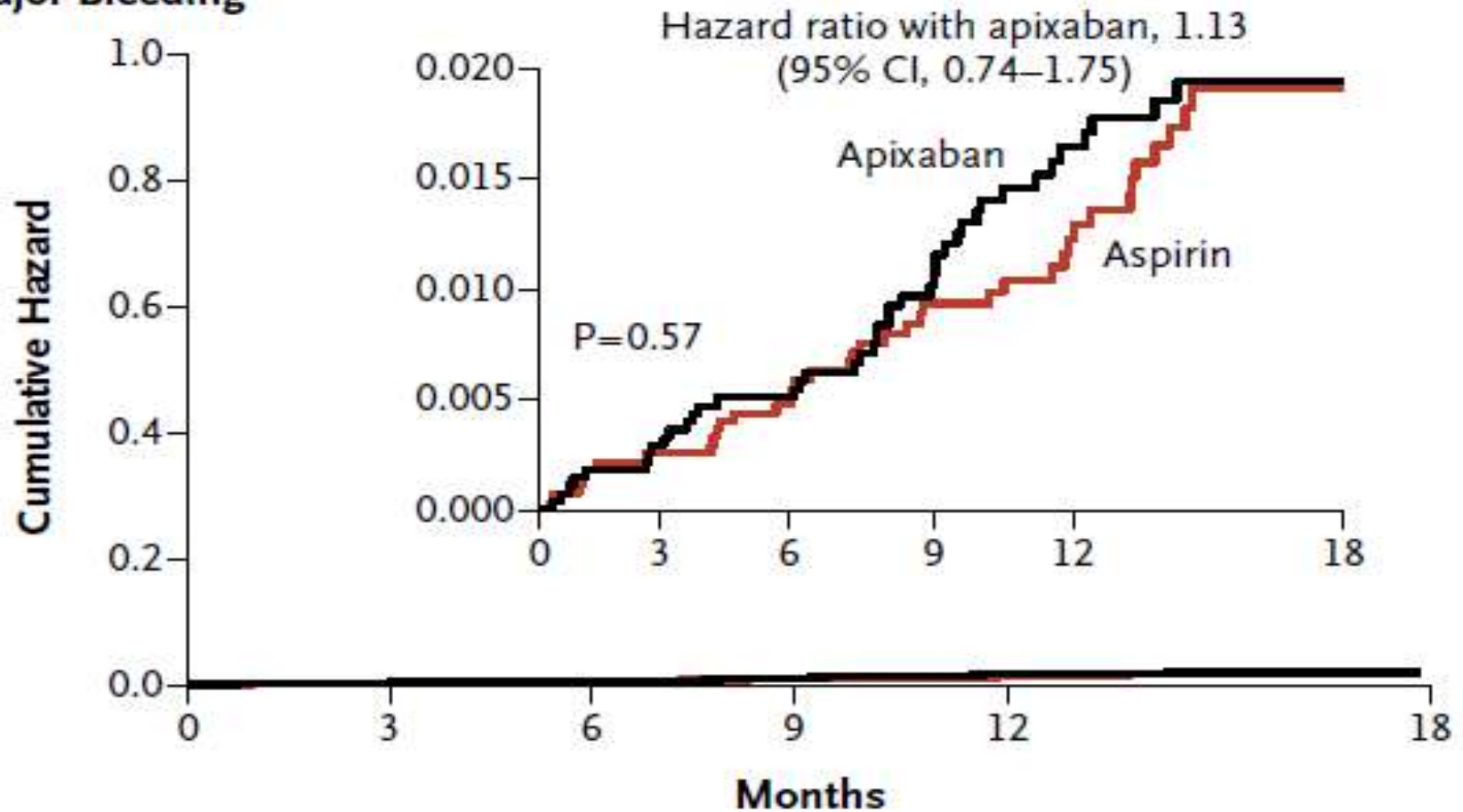


## No. at risk:

Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	655

# Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

## B Major Bleeding



### No. at Risk

	0	3	6	9	12	18
Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

# Fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo de ictus

## ARISTOTLE

### Criterios de inclusión

- Edad  $\geq 75$  años
- Ictus previo, AIT, o ES
- IC o FEVI  $\leq 40\%$
- Diabetes mellitus
- Hipertensión

*Aleatorizado*  
*doble ciego,*  
*doble*  
*enmascaramiento*  
(n = 18,201)

### Criterios de exclusión

- Válvulas cardíacas mecánicas
- Insuficiencia renal grave
- Necesidad de Aspirina® más tienopiridina (Effient®, Plavix®)

**Apixabán 5 mg oral c/12h**  
(2,5 mg BID en población especial)

**Warfarina**  
(INR 2-3)

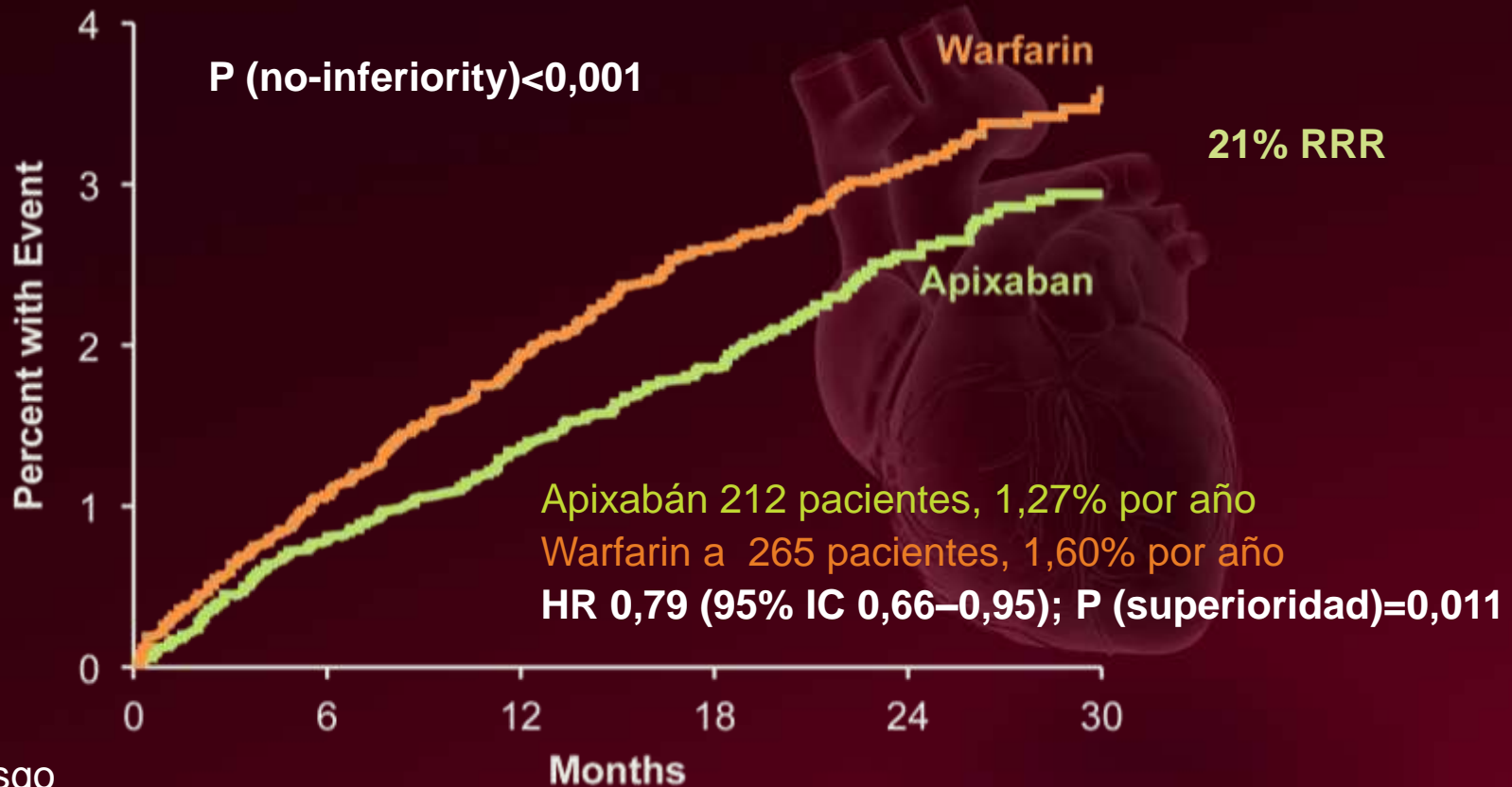
Warfarina/warfarina placebo ajustado por INR/INR ficticio basado en un dispositivo de evaluación de punto de cuidado encriptado

**Variable primaria: Ictus o embolia sistémica**

*Evaluación jerárquica: no-inferioridad de la variable primaria, superioridad para la variable secundaria, sangrado grave, muerte*

# Desenlace Primario

Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica

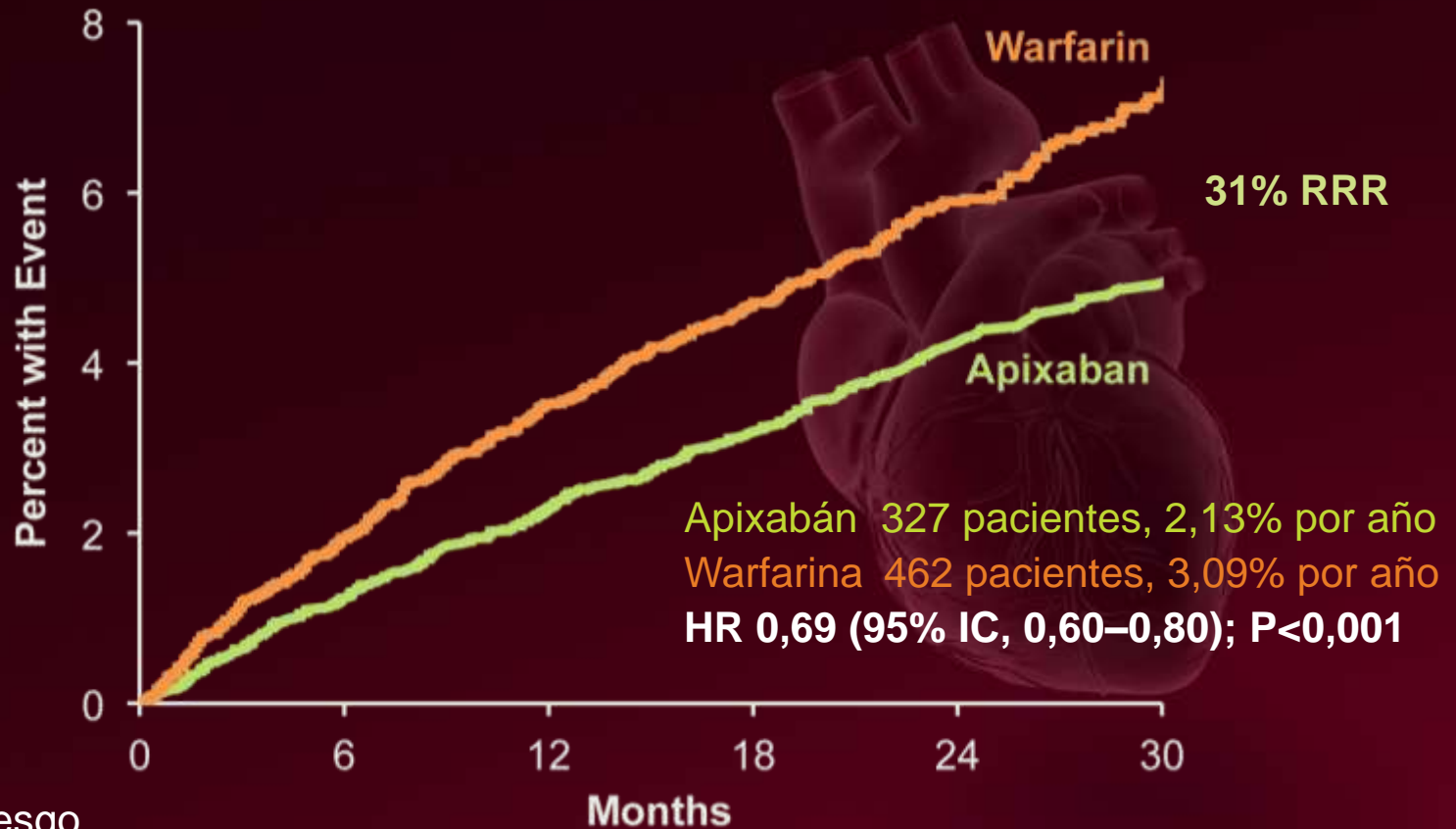


No. en Riesgo

Apixabán	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarina	9081	8620	8301	5972	3405	1768

# Sangrado Grave

Definición de la ISTH



No. en Riesgo

Apixabán	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarina	9052	7910	7335	5196	2956	1491



# Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

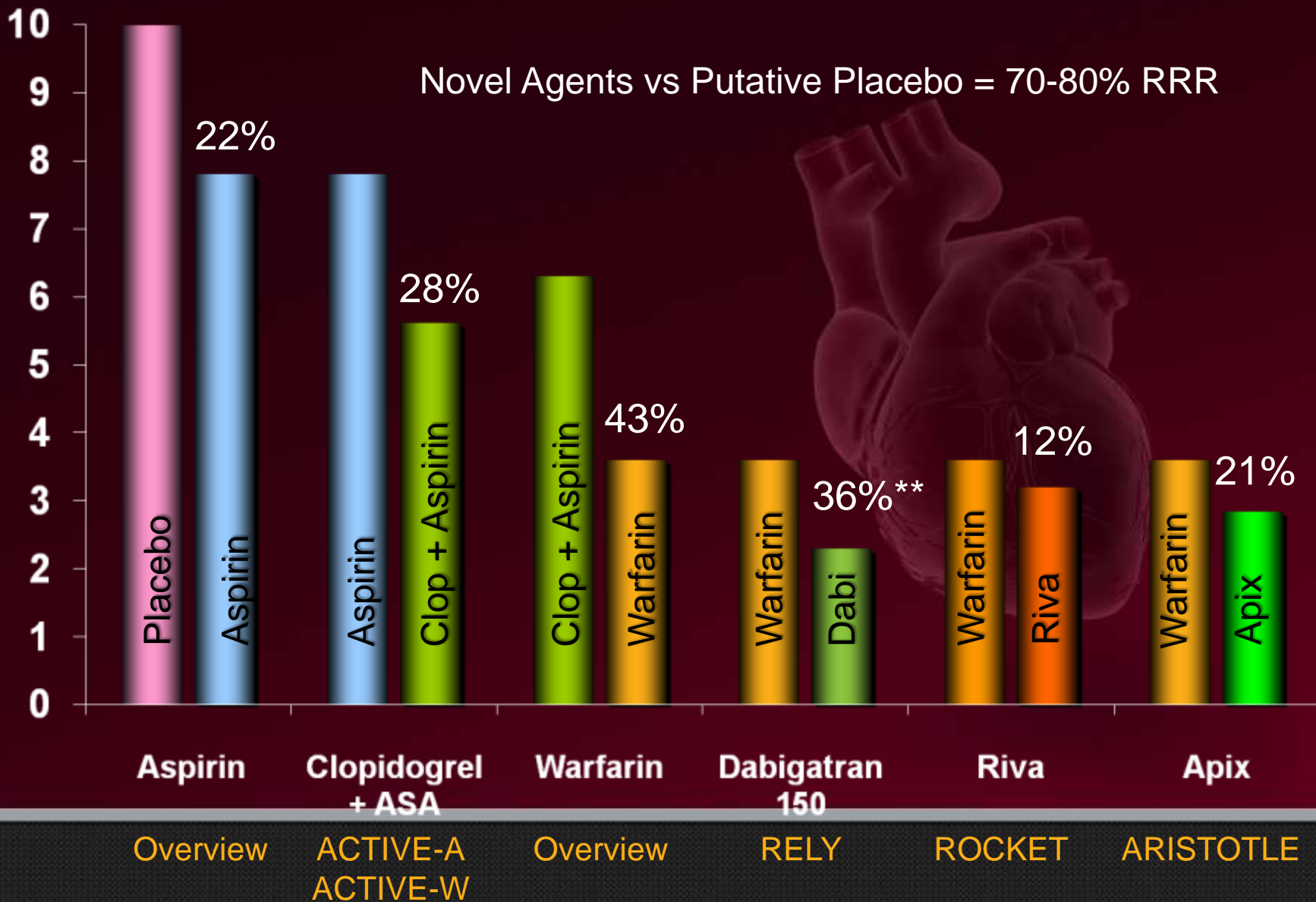
## An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion

Rangadham Nagarakanti, MD; Michael D. Ezekowitz, MBChB, DPhil, FRCP, FACC;  
Jonas Oldgren, MD, PhD; Sean Yang, MSc; Michael Chernick, PhD; Timothy H. Aikens, BA;  
Greg Flaker, MD; Josep Brugada, MD; Gabriel Kamenský, MD, PhD, FESC; Amit Parekh, MD;  
Paul A. Reilly, PhD; Salim Yusuf, FRCPC, DPhil; Stuart J. Connolly, MD

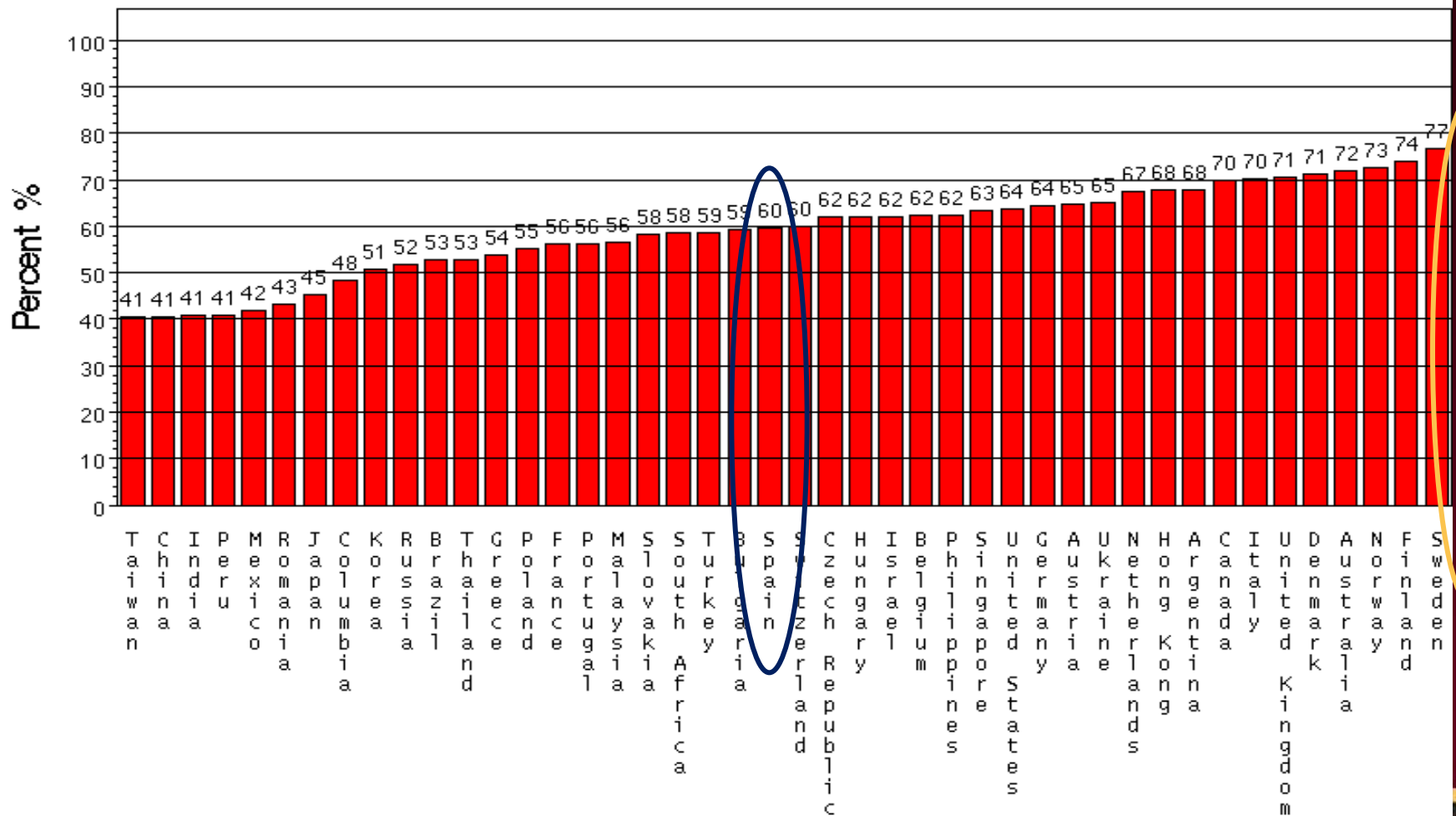
# What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation?

Trial	RE-LY	AVERROES	ROCKET-AF
Major bleeding events	3.57% warfarin 2.87% dabigatran 110 mg (p=0.003) 3.32% dabigatran 150 mg (p=0.31)	1.2% aspirin 1.4% apixaban (p=0.33)	3.45% warfarin 3.6% rivaroxaban (p=0.576)
ICH (in % per year)	0.74% warfarin 0.23% dabigatran 110 mg (p<0.001) 0.3% dabigatran 150 mg (p<0.001)	0.3% aspirin 0.4% apixaban (p=0.83)	0.74% warfarin 0.49% rivaroxaban (p=0.019)
Comment	Dabigatran 110 mg non-inferior to warfarin with 20% less major bleeding events and significantly less ICH Dabigatran 150 mg superior to warfarin with similar rate of major bleeding and significantly less ICH	Apixaban superior to aspirin, with similar rate of major bleeding (and ICH) and better tolerated (with less discontinuations)	Rivaroxaban non-inferior to warfarin, with non-significant superiority on intention to treat analysis, but superiority achieved with on-treatment analysis

# Stroke Reductions



Para obtener la misma RRR en el desenlace primario  
ictus isquémico y embolismo sistémico TRT debe ser  
**79%!!**





## Distinguishing Features of New OAC

Feature	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Doses	<b>110mg, 150mg</b>	20mg (15mg)	5mg, (2.5mg)
Dose Frequency	Twice-daily	<b>Once-daily</b>	Twice-daily
Half life	<b>12-14hrs</b>	7-13hrs	12hrs
Renal Excretion	<b>80%</b>	33%	25%
CHADS2	≥1	≥2 (3)	≥1
vs. ASA	No	No	<b>Yes</b>

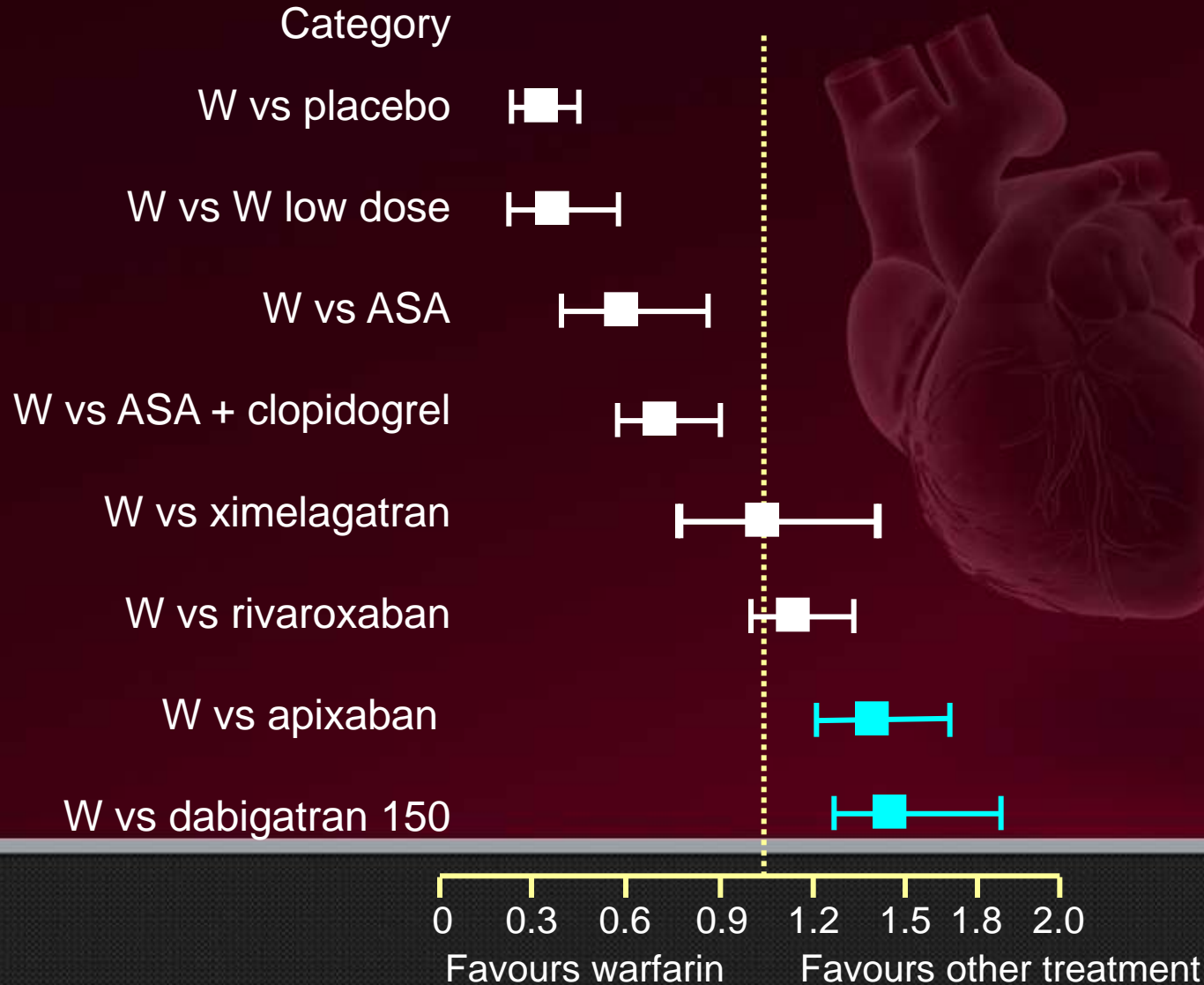
## Distinguishing Features of New OAC

Feature	Dabigatran 150mg bid	Rivaroxaban 20mg od	Apixaban 5mg bid
Stroke	<b>-36%</b>	-12%	<b>-21%</b>
Ischemic stroke	<b>-24%</b>	-1%	-8%
ICH	<b>-74%</b>	<b>-33%</b>	<b>-49%</b>
Death	-12%	-8%	<b>-11%</b>
Bleeding	-7%	+3%	<b>-31%</b>
GI Bleeding	<b>+36%</b>	<b>~40%</b>	-11%
Other	Dyspepsia	-	-



# Head-to-head Comparisons?

## Warfarin trials in AF





an las  
aciones  
che



PUBLICIDAD EXCLUSIVA PARA LA REPUBLICA ARGENTINA

# Resumen

- ❖ Los nuevos ACO son superiores a los AVK para la prevención de Ictus Isquémico + Embolismo Sistémico (dabigatran, apixaban) en pacientes con FA.
- ❖ Los nuevos ACO son no-inferiores a los AVK para la prevención de Ictus Isquémico + Embolismo Sistémico y en algunos casos superiores con respecto a hemorragias serias y mortalidad vascular (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) en pacientes con FA.
- ❖ Los AVK serán reemplazados en su vasta mayoría por esta nueva generación de ACO por su eficacia, seguridad y facilidad de administración y seguimiento.



**Todos los Pacientes Deben Seguir Tratados  
con AVK**



# AVK o Nuevos ACO's??

**Dr. Brugada dejate de  
joder! Hasta yo se  
que los AVK seran  
reemplazados por los  
nuevos ACO!!**

*Shakira*

*Morillo*





