

22 Abril 2022

Dra Marta Vázquez del Campo

a regular workout







CONTENIDOS

- Asociación del uso de agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagon con el riesgo de patología biliar. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
- Efecto de ALIROCUMAB asociado a tratamiento con estatina sobre la aterosclerosis coronaria en pacientes con IAM. Ensayo clínico aleatorizado PACMAN-AMI
- Análisis de las fluoroquinolonas respiratorias y el riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes en hemodiálisis
- Efecto del tratamiento con 15 mg de *EDOXABÁN* sobre los resultados clínicos en 3 estratos de edad en pacientes mayores de 80 años con fibrilación auricular. Subanálisis preespecificado del ensayo clínico aleatorizado ELDERCARE-AF

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Liyun He, MM; Jialu Wang, MM; Fan Ping, MD; Na Yang, MM; Jingyue Huang, MM; Yuxiu Li, MD; Lingling Xu, MD; Wei Li, MD; Huabing Zhang, MD



- Los AR GLP-1 están recomendados para el control glucémico y disminución de RCV en pacientes con DM-2 y más recientemente se han indicado para la pérdida de peso en pacientes con obesidad (Liraglutida, Semaglutida)
- El GLP-1 inhibe la motilidad de la vesícula biliar y retrasa su vaciamiento al suprimir la secreción de colecistoquinina.

 La marcada pérdida de peso también se ha relacionado con trastornos de la vesícula biliar
- Como consecuencia de estos efectos, algunos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con AR GLP-1 se asocian a mayor riesgo de enfermedades biliares y de vesícula biliar
- No se suelen informar casos de este efecto adverso: ¿Existe "subnotificación"?
- ¿Los diferentes AR GLP-1 asocian el mismo riesgo de patología biliar?
- Existe diferente riesgo de patología biliar según la dosis o tiempo de uso de AR GLP-1?

OBJETIVO

 Evaluar la asociación de AR GLP-1 con enfermedades biliares y de vesícula biliar y explorar si existen FACTORES DE RIESGO para esta asociación:



- Según la Indicación del AR GLP-1: DM-2 vs Pérdida de peso
- Según la **Dosis** de AR GLP-1
- Según la **Duración** del tratamiento

VARIABLES

Variable PRINCIPAL

> COMPUESTO de enfermedades biliares y de vesícula biliar

Variables SECUNDARIAS

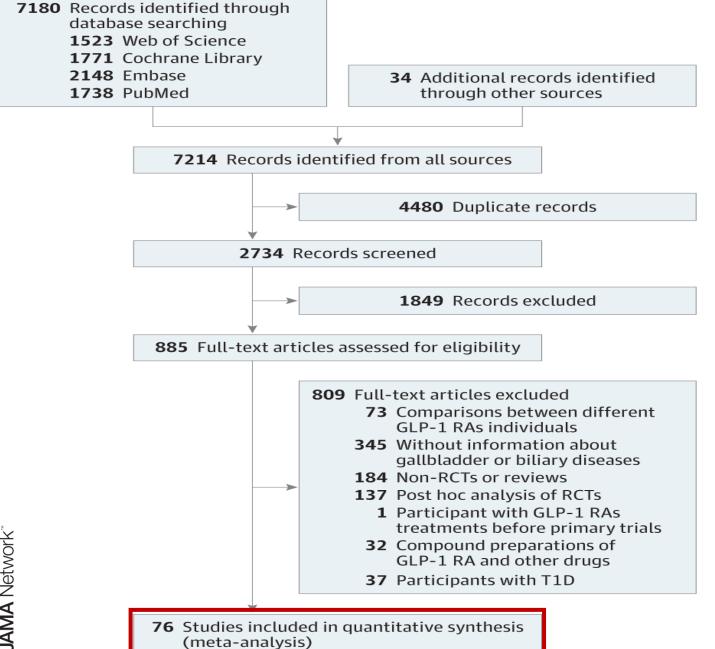
- **Patologia biliar:** obstrucción vía biliar, estenosis conducto biliar, colangitis..
- Cáncer biliar
- Colecistectomía
- Colecistitis
- Colelitiasis



eTable 1. Eligibility criteria of included studies

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Participants	Adults (≥ 18 or 20 years old); with type 2 diabetes, prediabetes, obesity, overweight, nonalcoholic steatohepatitis, and/or metabolic syndrome	Pregnant women; type 1 diabetes; Participants receiving GLP-1RAs treatments before the trials.
Intervention	Any of the six types of GLP-1RAs, including liragkutide, semaglutide, exenatide, dulaglutide, lixisenatide, albiglutide; GLP-1RAs could be in any dose and frequency; GLP-1RAs could be used as monotherapy or add-on treatments to other interventions.	Co-formulation of fixed-dose combinations of GLP-1RAs other anti-diabetic drugs (e.g., IDegLira is a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide)
Comparators	Placebo, non-GLP-1RAs medications; non-pharmaceutical treatment (e.g., dietary management, physical exercise)	Comparison of different GLP-1RAs individuals; comparison of different doses of one type of GLP-1RAs (e.g., dulaglutide 3.0mg vs. dulaglutide 1.5mg); comparison of different formulation of one type of GLP-1RAs (subcutaneous semaglutide vs. oral semaglutide); comparison of different frequency of one type of GLP-1RAs (e.g., exenatide BID vs. exenatide QW)
Outcomes	Primary outcome: gallbladder or biliary diseases; Secondary outcomes: the subcategories of gallbladder or biliary diseases.	No primary or secondary outcome data available, either effect estimate for compared groups or number/rate of events in each group.
Study design/Settings	Randomized controlled clinical trials (RCTs)	Reviews or non-RCTs; cross-over study designs; post hoc analyses of the same trial data; uncompleted or withdrawn studies

Note: GLP-1RAs: glucagon-like peptide 1 receptor agonists; RCTs, randomized controlled clinical trials.



103.371 pacientes

- ✓ Edad media 57.8 años
- ✓ HbA1c media 7.8%
- **✓ 40.5%** mujeres
- ✓ IMC medio 32.6
- √ 84.4% (60 EC) el AR GLP-1 se indicó para tratamiento de DM-2
- ✓ En 13 EC se utilizó para tratamiento de Obesidad y en 3 EC para otras patologías: EHNA, SOP, Sdr Metabólico

ANALISIS SUBGRUPOS

Dosis <u>BAJA</u>
AR GLP-1

AR GLP-1

- ALBIGLUTIDA 50 mg/sem sc
- DULAGLUTIDA 1.5 mg/sem sc
- LIRAGLUTIDA 1.8 mg/sem sc
- SEMAGLUTIDA 1 mg/sem sc; 7 mg/día vo
- EXENATIDA Y LIXISENATIDA no incluídas: dosis única

- > INDICACIÓN del tratamiento: <u>DM-2</u> vs <u>Obesidad</u>
- > Tipo del controlador: <u>PLACEBO</u> vs <u>FÁRMACO ANTIDIABÉTICO</u>
- > IMC basal

Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

			No. of events	/total	ARD (95% CI)			Increased	Increased	Test of	
	Outcomes	No. of studies	GLP-1 RAs groups	Control groups	per 10 000 persons/year	I ² , % (95% CI)	Relative risk (95% CI)	risks with _controls	risks with GLP-1 RAs	effect (P value)	Q test (<i>P</i> value)
	Gallbladder or biliary disease	76	916/57856	544/45515	27(17 to 38)	0 (0-27)	1.37 (1.23-1.55)		-	<.001	.86
Ī	Cholelithiasis	61	454/53674	287/42212	14 (5 to 24)	0 (0 to 30)	1.27 (1.10 to 1.47	7)	-	.001	.99
	Cholecystitis	53	302/49491	187/40574	10 (4 to 18)	0 (0 to 32)	1.36 (1.14 to 1.62	2)	-	<.001	.99
	Biliary disease	21	77/36225	41/32741	2 (0 to 5)	0 (0 to 48)	1.55 (1.08 to 2.22	2)		.02	.99
	Cholecystectomy	7	125/13690	61/11479	9 (3 to 17)	0 (0 to 71)	1.70 (1.25 to 2.32	2)		<.001	.49
	Biliary cancer	12	25/31010	15/30026	5 (-3 to 20)	0 (0 to 58)	1.43 (0.80 to 2.56	5) —	•	.22	.86
								0.6 1	0 1.4 1.8 2.2 2 Relative risk (95% CI)	.6	

- > El uso de AR GLP-1 se asoció de forma significativa con mayor riesgo de patología bilar: RR 1.37
- El uso de AR GLP-1 se asoció de forma <u>significativa</u> con mayor riesgo de colelitiasis, colecistitis, patología de vía biliar y con colecistectomía pero <u>NO se asoció significativamente a mayor riesgo de cáncer biliar</u>

Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

		No. of events	/total			Increased	Increased	Test of	
Outcomes	No. of studies	GLP-1 RAs groups	Control groups	I ² , % (95% CI)	Relative risk (95% CI)	risks with	risks with GLP-1 RAs	effect (P value)	Q test (P value)
Liraglutide	21	276/12411	119/9093	0 (0-47)	1.79 (1.45-2.22)			< .001	.91
SC semaglutide	14	190/8598	92/5062	16 (0-54)	1.28 (0.99-1.65)		•	.06	.28
Dulaglutide	11	153/9855	102/7528	0 (0-60)	1.35 (1.06-1.73)			.02	.88
Exenatide	9	190/9536	154/9501	0 (0-65)	1.23 (1.00-1.52)		_	.05	.81
Albiglutide	8	36/6878	30/7149	0 (0-68)	1.24 (0.78-1.97)			.48	.37
Oral semaglutide	8	28/5355	21/3291	0 (0-68)	0.77 (0.45-1.33)	_		.33	.95
Lixisenatide	6	39/4983	26/4032	19 (0-64)	1.30 (0.81-2.09)	_		.28	.29
						0.4 0.8 Re	1.2 1.6 2.0 2.4 lative risk (95% CI)		

- El uso de LIRAGLUTIDA Y DULAGLUTIDA se asocio significativamente con mayor riesgo de patología biliar
- > SEMAGLUTIDA sc, EXENATIDA, LIXISENATIDA y ALBIGLUTIDA asociaron mayor riesgo pero no con significación
- > SEMAGLUTIDA vo no asocio aumento del riesgo de patología biliar

Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Table. Factors and Risks of Gallbladder or Biliary Diseases in 76 Randomized Clinical Trials of GLP-1 RA Drug Use

	No. of	No of	No. of Relative risks trials (95% CI)		geneity	P value for
Factor	patients				P value	interaction ^a
Treatment						
Dose ^b						
High	61 962	54	1.56 (1.36-1.78)	0	.99	000
Low	16 952	33	0.99 (0.74-1.33)	0	.67	006
Duration, wk						
≤26	13 401	24	0.79 (0.48-1.31)	0	.97	02
>26	90 417	53	1.40 (1.26-1.56)	0	.64	03
Indication ^c			-			
Weight loss	11 282	13	2.29 (1.64-3.18)	0	.85	. 001
T2D/other	92 090	63	1.27 (1.14-1.43)	0	.94	- <.001
Baseline BMI ^d						
High	25 275	33	1.49 (1.20-1.84)	0	.50	26
Low	77 530	42	1.33 (1.18-1.50)	0	.89	36
Type of control						
Placebo	80 281	45	1.41 (1.26-1.58)	0	.83	00
Active comparator	25 433	36	1.03 (0.74-1.44)	0	.93	08

El uso de AR GLP-1 se asocio con mayor riesgo de patología biliar con DOSIS MÁS ALTAS (RR 1.56) pero no hubo asociación con dosis bajas

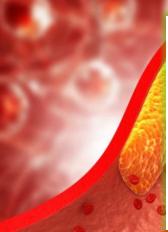
El uso de AR GLP-1 se asocio con mayor riesgo de patología biliar en TRATAMIENTOS LARGOS >26 sem (RR 1.40) pero no con tratamientos ≤26 sem

Riesgo más elevado de patología biliar cuando la indicación del AR GLP-1 era la pérdida de peso/obesidad (RR 2.29)

NO ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA con IMC inicial ni con el tipo de controlador (Placebo/Fármaco)

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- El uso de AR GLP-1 comparado con Placebo/otros fármacos se asoció con mayor riesgo de enfermedades biliares y de vesícula biliar
 - Mayor riesgo en tratamientos prolongados >26 semanas
 - Mayor riesgo a dosis más altas
 - Mayor riesgo cuando el AR GLP-1 se usaba con el fin de perder peso en Obesidad
- Aunque se demostró un aumento del riesgo de patología biliar asociado al uso de AR GLP-1, el aumento del Riesgo Absoluto fue pequeño: 27 casos adicionales/10.000 personas tratadas/año
 - Este aumento del riesgo podría asumirse (individualizar en cada caso) dados los beneficios que aporta el tratamiento con AR GLP-1
- De los 6 tipos de AR GLP-1 estudiados, el riesgo de patología biliar se asoció significativamente con **LIRAGLUTIDA y DULAGLUTIDA**. En el resto de AR GLP-1 la asociación no fue estadísticamente significativa
- LIMITACIONES: Es posible que la información de eventos de patología biliar sea incompleta porque no eran estudios diseñados específicamente para evaluar este riesgo
 - La pequeña cantidad de eventos en los subgrupos puede producir análisis con poca potencia



JAMA | Original Investigation

Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial

Lorenz Räber, MD, PhD; Yasushi Ueki, MD, PhD; Tatsuhiko Otsuka, MD; Sylvain Losdat, PhD; Jonas D. Häner, MD; Jacob Lonborg, MD; Gregor Fahrni, MD; Juan F. Iglesias, MD; Robert-Jan van Geuns, MD, PhD; Anna S. Ondracek, MSc; Maria D. Radu Juul Jensen, MD, PhD; Christian Zanchin, MD, PhD; Stefan Stortecky, MD; David Spirk, MD; George C. M. Siontis, MD, PhD; Lanja Saleh, PhD; Christian M. Matter, MD; Joost Daemen, MD, PhD; François Mach, MD; Dik Heg, PhD; Stephan Windecker, MD; Thomas Engstrøm, MD, PhD; Irene M. Lang, MD; Konstantinos C. Koskinas, MD, MSc; for the PACMAN-AMI collaborators



- Volumen de la placa
- Carga de lípidos
- Cubierta fibrosa de la placa



ESTATINA de alta intensidad

- La adición de inhibidor PCSK-9: ALIROCUMAB al tratamiento con estatina se asocia a descenso de eventos CV isquémicos al reducir de manera muy importante LDL-c
- El riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes es particularmente alto en pacientes con IAM donde <u>coexisten</u> con frecuencia <u>múltiples lesiones de AS</u> en arterias no relacionadas con el infarto

¿ALIROCUMAB podría modificar la composición de la placa de ateroma?

¿Su uso asociado a estatina afectaría a la aterosclerosis coronaria de arterias no relacionadas con el infarto?

Efecto de la **asociación temprana de ALIROCUMAB** a estatina sobre la **aterosclerosis coronaria** en pacientes con **IAM**



OBTENCIÓN DE IMÁGENES INTRACORONARIAS DE 3 TIPOS:

- IVUS (US intravascular): Medición del VOLÚMEN DE LA PLACA de ateroma
- NIRS (espectroscopia de infrarrojo cercano): cuantifica la carga de LÍPIDOS de la placa
- OCT (Tomografía de coherencia óptica): espesor de CUBIERTA FIBRÓTICA de la placa

DISEÑO

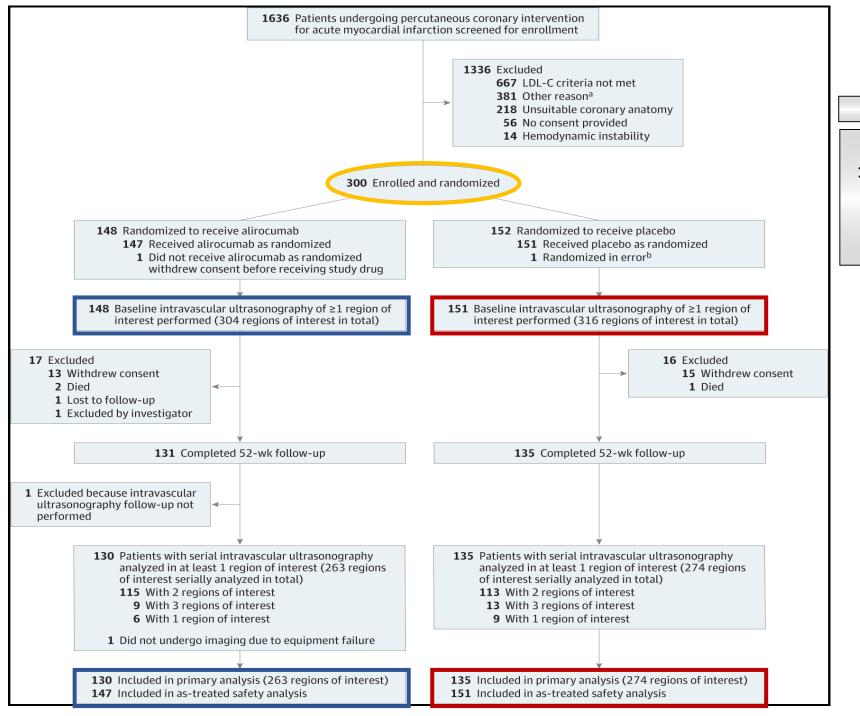
• ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO, doble ciego, multicéntrico (9 centros de 4 países europeos: Suiza, Austria, Dinamarca, Países Bajos). Mayo 2017 a Octubre 2020

INCLUSIÓN

- Pacientes >18 años sometidos a ICP para tratamiento de IAM (con/sin elevación ST)
- Evidencia de aterosclerosis coronaria (angiografía) en segmentos proximales de 2 arterias no relacionadas con el IAM (estenosis<50%)
- LDL-c ≥125 mg/dl en no tratados con estatina
 LDL-c ≥70 mg/dl en tratados con estatina

EXCLUSIÓN

- > EC de 3 vasos
- EC de tronco coronario izquierdo
- Revascularización by-pass previo
- > HD inestables



N= 300 pacientes

ALEATORIZACIÓN 1:1

ALIROCUMAB

150mg cada 14 días +

ROSUVASTATINA 20 mg/día

PLACEBO

cada 14 días

ROSUVASTATINA 20 mg/día

Obtención de 1ª imagen intracoronaria (inicio tto)

52 semanas de tratamiento

Obtención de 2ª imagen intracoronarias (fin tto)

VARIABLES

Variable PRINCIPAL

CAMBIO del volumen de la placa de ateroma (medida con US) tras finalizar tratamiento (52 semanas)

Variables SECUNDARIAS

- Cambios en el contenido lipídico de la placa de ateroma
- Cambios en el grosor de la cubierta fibrótica de la placa de ateroma
- **Mortalidad** (cualquier causa)
- Muerte de causa cardíaca
- IAM
- Necesidad de ICP
- ACV o AIT
- **Eventos adversos** farmacológicos
- Cambio en **biomarcadores:** Colesterol, LDL-c, HDL-c, TG, Lipo A, APO-A, APO-B1, PCR





Table 1. Baseline Characteristics of Patients in a Study of Alirocumab vs Placebo Added to High-Intensity Statin on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction

	No. (%)	
Characteristics ^a	Alirocumab (n = 148)	Placebo (n = 152) ^d
Demographic characteristics		
Age, mean (SD), y	58.4 (10.0)	58.6 (9.4)
Women	24 (16.2)	32 (21.1)
Men	124 (83.8)	119 (78.3)
BMI, mean (SD)	27.3 (4.1)	28.2 (4.5)
Medical history ^b		
Current smoking	77 (52.0)	65 (42.8)
Arterial hypertension	60 (40.5)	70 (46.1)
Diabetes	12 (8.1)	19 (12.5)
Insulin-dependent diabetes	4 (2.7)	4 (2.6)
Previous myocardial infarction	2 (1.4)	5 (3.3)
Previous PCI	2 (1.4)	5 (3.3)
Peripheral arterial disease	2 (1.4)	4 (2.6)
Medical history ^b Current smoking Arterial hypertension Diabetes Insulin-dependent diabetes Previous myocardial infarction Previous PCI	77 (52.0) 60 (40.5) 12 (8.1) 4 (2.7) 2 (1.4) 2 (1.4)	65 (42.8) 70 (46.1) 19 (12.5) 4 (2.6) 5 (3.3) 5 (3.3)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in a Study of Alirocumab vs Placebo Added to High-Intensity Statin on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction

	No. (%)				
Characteristics ^a	Alirocumab (n = 148)	Placebo (n = 152) ^d			
Family history of CAD	44 (29.7)	54 (35.5)			
Statin use	17 (11.5)	20 (13.2)			
High-intensity statin ^c	11 (7.4)	9 (5.9)			
Ezetimibe use	0	1 (0.7)			
Other cardiac medications					
ARB	20 (13.5)	21 (13.8)			
Antiplatelet therapy	14 (9.5)	17 (11.2)			
β-Blocker	12 (8.1)	17 (11.2)			
ACE inhibitor	12 (8.1)	12 (7.9)			
Type of acute myocardial infarction					
NSTEMI	70 (47.3)	72 (47.4)			
STEMI	78 (52.7)	80 (52.6)			

RESULTADOS: Cambio en el volumen de la placa

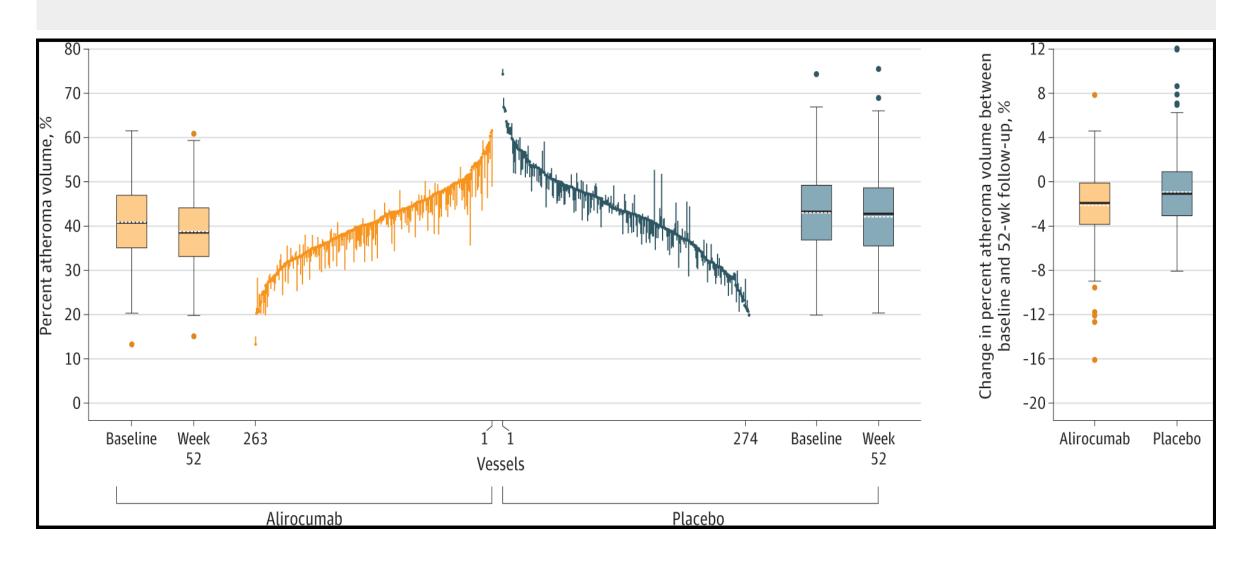
Table 3. Primary and Secondary Imaging Outcomes Assessed by Intravascular Ultrasonography, Near-Infrared Spectroscopy, and Optical Coherence Tomography^a

	Baseline, mean (SD)	Week 52, mean ((SD)	Change from baseline to week 52, mean (95% CI)		- Difference in change	
Outcome	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	(95% CI)	P value ^b
Primary								
No. of vessels imaged with intravascular ultrasonography (No. of patients)	263 (130)	274 (135)	263 (130)	274 (135)				
Percent atheroma volume, %	40.91 (8.61)	43.01 (9.84)	38.78 (8.20)	42.09 (9.94)	-2.13 (-2.53 to -1.73)	-0.92 (-1.28 to -0.56)	-1.21 (-1.78 to -0.65)	<.001

> Reducción significativamente mayor del volumen de la placa de ateroma en pacientes tratados con ALIROCUMAB en comparación con placebo:

-2.13% (Alirocumab) vs -0.92% (placebo): Diferencia -1.21%

Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial



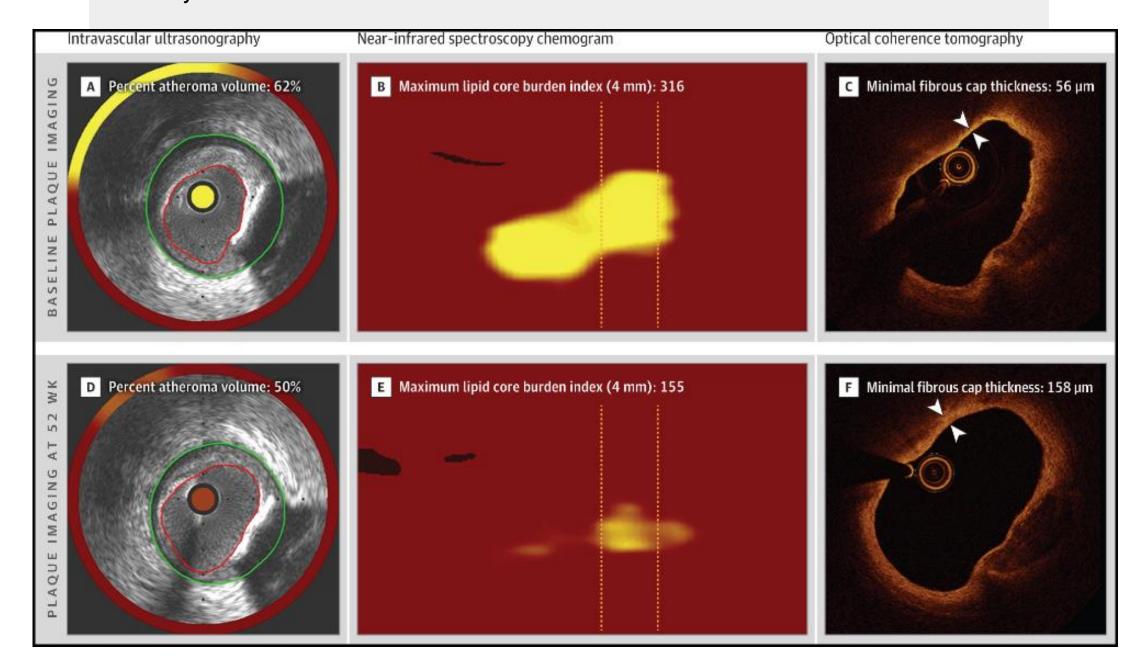
RESULTADOS: carga lipídica y cambio en la capa fibrosa

Table 3. Primary and Secondary Imaging Outcomes Assessed by Intravascular Ultrasonography, Near-Infrared Spectroscopy, and Optical Coherence Tomography^a

	Baseline, mean (SD)		Week 52, mean (SD)		Change from baseline to week mean (95% CI)	52,	Difference in change	
Outcome	Alirocumab	Placebo	Alirocumab Placebo		Alirocumab	Placebo	(95% CI)	P value ^b
No. of vessels imaged with near-infrared spectroscopy (No. of patients)	252 (129)	260 (134)	252 (129)	260 (134)				
Maximum lipid core burden index at 4 mm ^e	260.60 (184.49)	276.23 (195.65)	181.17 (171.93)	238.63 (194.51)	-79.42 (-100.39 to -58.46)	-37.60 (-57.40 to -17.80)	-41.24 (-70.71 to -11.77)	.006
Total lipid core burden index	73.16 (76.39)	82.11 (84.19)	43.86 (57.03)	69.73 (82.35)	-29.30 (-37.52 to -21.08)	-12.38 (-20.66 to -4.10)	-17.29 (-28.98 to -5.60)	.004
No. of vessels imaged with optical coherence tomography (No. of patients)	245 (122)	270 (133)	245 (122)	270 (133)				
Minimal fibrous cap thickness, μm ^e	106.97 (70.19) [173 vessels (105 patients)] ^f	110.53 (84.98) [197 vessels (116 patients)] ^f	169.64 (97.78) [173 vessels (105 patients)] ^f	143.72 (84.03) [197 vessels (116 patients)] ^f	62.67 (48.84 to 76.50)	33.19 (22.22 to 44.16)	29.65 (11.75 to 47.55)	.001

- ➤ Reducción significativamente mayor del índice de carga lípidico de la placa de ateroma en pacientes tratados con ALIROCUMAB : -79.42 (Alirocumab) vs -37.60 (placebo): Diferencia -41.24
- Aumento del grosor de la capa fibrosa superficial de la placa de ateroma en pacientes tratados con ALIROCUMAB:
 62.67 μm (Alirocumab) vs 33.19 μm: Diferencia 29.65 μm

Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial



RESULTADOS: cambio en biomarcadores

Table 2. Absolute Change in Biochemical Measures From Baseline to 52 Weeks in the As-Treated Groups^a

	Baseline, mea	an (SD)	Week 52, mea	an (SD)	Change from baseline to we	ek 52, (95% CI)		
Measurement ^b	Alirocumab (n = 126) ^c	Placebo (n = 132) ^d	Alirocumab (n = 126) ^c	Placebo (n = 132) ^d	Alirocumab (n = 126) ^c	Placebo (n = 132) ^d	Difference in change (95% CI)	<i>P</i> value ^e
Cholesterol, mg/dL								
Total	206.8 (34.6)	203.9 (35.2)	84.3 (27.6)	139.2 (33.4)	-122.5 (-128.8 to -116.3)	-64.8 (-71.5 to -58.0)	-57.8 (-66.9 to -48.6)	<.001
LDL-C	154.8 (30.9)	150.9 (36.3)	23.6 (23.8)	74.4 (30.5)	-131.2 (-137.0 to -125.4)	-76.5 (-83.2 to -69.8)	-54.7 (-63.5 to -45.9)	<.001
HDL-C	41.3 (10.2)	41.3 (10.1)	48.3 (11.2)	45.0 (11.6)	7.0 (5.8 to 8.2)	3.7 (2.5 to 5.0)	3.3 (1.5 to 5.0)	<.001
Non-HDL-C	165.7 (34.5)	162.9 (35.3)	36.1 (27.3)	94.4 (32.2)	-129.7 (-136.0 to -123.3)	-68.5 (-75.0 to -61.9)	-61.2 (-70.2 to -52.1)	<.001
Triglycerides, mg/dL ^f	107.4 (63.9)	111.0 (84.3)	94.2 (47.0)	126.0 (77.9)	-13.2 (-23.8 to -2.6)	15.0 (3.9 to 26.1)	-24.4 (-36.5 to -12.4)	<.001
Lipoprotein(a), mg/dL ^f	30.9 (42.7)	34.5 (39.6)	28.4 (41.6)	42.9 (49.4)	-2.5 (-4.5 to -0.6)	8.3 (5.8 to 10.9)	-4.9 (-6.4 to -3.4)	<.001
Apolipoprotein AI, mg/dL	113.6 (19.6)	114.3 (18.2)	132.0 (20.1)	126.1 (21.1)	18.4 (15.9 to 20.9)	11.8 (9.1 to 14.5)	6.6 (2.9 to 10.2)	<.001
Apolipoprotein B, mg/dL	115.4 (21.9)	113.6 (23.1)	32.3 (18.6)	72.6 (20.7)	-83.1 (-87.1 to -79.1)	-41.0 (-45.2 to -36.8)	-42.1 (-47.9 to -36.4)	<.001
High-sensitivity CRP, mg/L ^f	6.4 (13.3)	5.7 (10.9)	1.9 (2.8)	2.4 (4.9)	-4.5 (-6.8 to -2.2)	-3.3 (-5.3 to -1.2)	-0.4 (-1.2 to 0.4)	.34

[➤] Reducción significativamente mayor de todos los biomarcadores, excepto PCR, en pacientes tratados con ALIROCUMAB comparado con placebo

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- ☐ En este ECA, la asociación temprana de *ALIROCUMAB* a la terapia con estatina de alta intensidad en pacientes con IAM resultó en un efecto favorable significativo sobre la aterosclerosis coronaria, en comparación con la monoterapia con estatina, al mejorar la composición y favorecer la regresión de la placa de ateroma:
 - Reducción del volumen de la placa
 - **Delipidación** de la placa
 - Engrosamiento de la capa fibrótica (mayor estabilidad de la placa de ateroma)
- ☐ ALIROCUMAB aportó un efecto potenciador logrando reducciones importantes de LDL-c y otros biomarcadores
- No efectos adversos de relevancia con el tratamiento con ALIROCUMAB
- ☐ <u>LIMITACIONES:</u> Número pequeño de participantes (300).
 - Se necesitan más estudios para saber si *ALIROCUMAB* mejora los resultados clínicos en la población general



JAMA Cardiology | Original Investigation

Analysis of Respiratory Fluoroquinolones and the Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients Receiving Hemodialysis

Magdalene M. Assimon, PharmD, PhD; Patrick H. Pun, MD, MHS; Lily (Chin-Hua) Wang, PhD; Sana M. Al-Khatib, MD, MHS; M. Alan Brookhart, PhD; David J. Weber, MD, MPH; Wolfgang C. Winkelmayer, MD, ScD; Jennifer E. Flythe, MD, MPH

 La FQ respiratorias (moxifloxacino y levofloxacino) pueden retrasar la repolarización ventricular (bloquean canales K+) prolongando el QT que puede ser el origen de una TVP (Torsades de pointes) con el riesgo de FV y de Muerte súbita cardíaca (MSC)



Torsades de pointes ventricular tachycardia

- Las FQ son uno de los fármacos asociados a prolongación QT que de forma frecuente se prescriben a pacientes en Hemodiálisis (HD), grupo de especial riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC):
 - La MSC es la principal causa de muerte en pacientes en HD: 1 de cada 3 muertes
 - La tasa de MSC en pacientes con HD es 20 veces mayor que en la población general
 - El 80% de los pacientes HD asocian otros FR de QT largo (cardiopatía estructural, alteraciones hidroelectrolíticas, polifarmacia...)

¿En pacientes en HD son seguras las FQ respiratorias? ¿Mejor otras opciones?

Investigar la **seguridad cardíaca** de las **fluoroquinolonas respiratorias** entre individuos con insuficiencia renal dependiente de **Hemodiálisis**

DISEÑO

- Estudio COHORTES RETROSPECTIVO
- **FUENTE DE DATOS:** Sistema de datos de vigilancia nacional que recopila información sobre casi todas las personas con insuficiencia renal en los EE. UU.
- USO DE COMPARADOR ACTIVO: investigar la asociación entre el tratamiento con fluoroquinolonas respiratorias orales (levofloxacino o moxifloxacino) vs antibióticos orales basados en amoxicilina (amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico) y el riesgo a corto plazo de MSC en pacientes en hemodiálisis

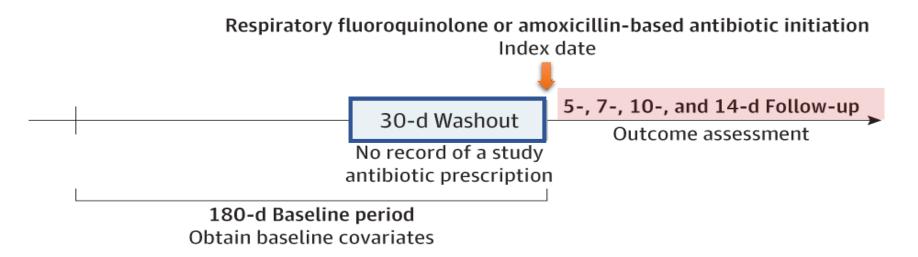
INCLUSIÓN

- Pacientes >18 años, incluidos en la base de datos de I. Renal en Hemodiálisis a los que se les prescribió ATB oral ambulatorio a base de amoxicilina o FQ (moxifloxacino/levofloxacino) desde Enero-07 a Dic-2016
- ➤ 1 mismo paciente podía contribuir al estudio con varios episodios de prescripción de ATB durante el tiempo del estudio siempre que hubiera un "periodo de lavado" de 30 días

EXCLUSIÓN

- <90 días en hemodiálisis al inicio del estudio
- Hospitalización 7 días antes del inicio del ATB
- Cuidados paliativos
- Portador de DAI.

Analysis of Respiratory Fluoroquinolones and the Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients Receiving Hemodialysis



VARIABLES

Variable PRINCIPAL

➤ Muerte súbita cardíaca los días posteriores al inicio ambulatorio de un antibiótico del estudio (FQ vs amoxicilina)

Variables SECUNDARIAS

- Compuesto de muerte súbita/hospitalización por arritmia ventricular
- Mortalidad (cualquier causa)
- Muerte de causa cardiovascular



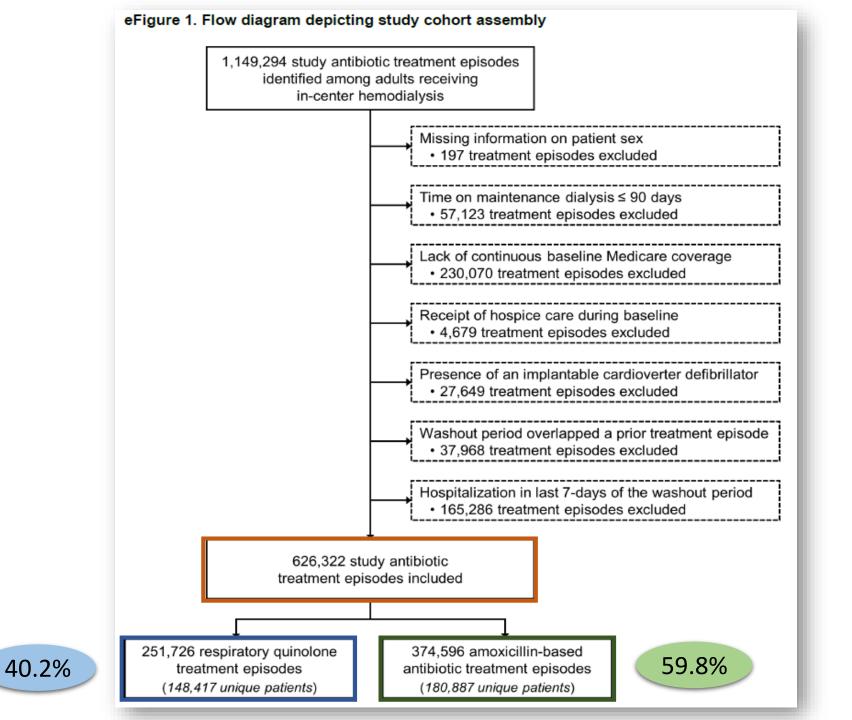


Table 1. Select Baseline Patient Characteristics of Respiratory Fluoroquinolone and Amoxicillin-based Antibiotic Treatment Episodesa Unweighted Weighted Respiratory Respiratory fluoroquinolone fluoroquinolone Amoxicillin-based Standardized Amoxicillin-based Standardized difference^b Characteristic (n = 251726)(n = 374596)difference^b (n = 250736)(n = 375886)61.9 (14.7) 58.5 (14.7) 59.9 (14.8) 59.9 (14.8) Age, mean (SD), y 0.23 < 0.01 < 0.01 183 987 (49.1) 128 140 (51.1) 192 210 (51.1) Women 135 754 (53.9) 0.10 122 596 (48.9) Men 115 972 (46.1) 190 609 (50.9) 0.10 183 676 (48.9) < 0.01 Racec 82 791 (32.9) 148 606 (39.7) 91 979 (36.7) 138 121 (36.7) < 0.01 Black 0.14White 155 493 (61.8) 204 375 (54.6) 0.15 144 761 (57.7) 216 767 (57.7) < 0.01 Other 13 442 (5.3) 21615 (5.8) 0.02 13 995 (5.6) 20 997 (5.6) < 0.01 48 407 (19.2) 64 240 (17.1) 45 425 (18.1) 67 873 (18.1) Hispanic ethnicity 0.05 < 0.01 198 325 (78.8) 195 332 (77.9) 293 334 (78.0) Medicare Part D low-income subsidy 290 742 (77.6) 0.03 < 0.01 Time on maintenance dialysis, y <1.0 33 663 (13.4) 44 964 (12.0) 0.04 31 518 (12.6) 47 303 (12.6) < 0.01 1.0 - 1.940 909 (16.3) 56 363 (15.0) 0.03 38 864 (15.5) 58 373 (15.5) < 0.01 2.0-2.9 35 581 (14.1) 0.02 34 481 (13.8) 51 648 (13.7) < 0.01 50 295 (13.4) ≥3.0 141 573 (56.2) 222 974 (59.5) 0.07 145 873 (58.2) 218 562 (58.1) < 0.01 Cause of ESKD 116 988 (46.7) 175 344 (46.6) Diabetes 123 447 (49.0) 167 773 (44.8) 0.09 < 0.01 < 0.01 65 266 (25.9) 103 153 (27.5) 66 913 (26.7) 100 668 (26.8) Hypertension 0.04 27 399 (10.9) 49 059 (13.1) 45 663 (12.1) Glomerular disease < 0.01 0.07 30 520 (12.2) Other 35 614 (14.1) 54611 (14.6) 36 315 (14.5) 54 210 (14.4) 0.01 < 0.01 73 015 (29.0) 92 023 (24.6) 0.10 66 613 (26.6) 99 805 (26.6) < 0.01 Arrhythmia Conduction disorder 20 200 (8.0) 25 232 (6.7) 0.05 18 339 (7.3) 27 447 (7.3) < 0.01 100 321 (40.0) Heart failure 113 616 (45.1) 134 539 (35.9) 0.19 150 189 (40.0) < 0.01 223 494 (88.8) 319 069 (85.2) 217 595 (86.8) 326 019 (86.7) Hypertension 0.11 < 0.01 118 737 (47.2) 108 031 (43.1) 161 715 (43.0) Ischemic heart disease 148 959 (39.8) 0.15 < 0.01 56 145 (22.3) 0.12 48 792 (19.5) 73 271 (19.5) Stroke 64 934 (17.3) < 0.01 91 288 (36.3) 97 937 (26.1) 76 656 (30.6) 114 886 (30.6) Asthma or COPD 0.22 < 0.01 History of nonadherence 16 825 (6.7) 22 606 (6.0) 0.03 15 971 (6.4) 23 844 (6.3) < 0.01 Use of ≥1 medication with known 45 101 (17.9) 53 449 (14.3) 0.10 39 739 (15.8) 59 711 (15.9) < 0.01 TdP riskd 227 087 (60.4) Use of ≥1 medication with any risk 159 622 (63.4) 217 813 (58.1) 0.11 151 461 (60.4) < 0.01 of TdPd

- Edad media de **58- 61 años**
- La mayoría >3 años en HD
- La diabetes era la causa más común de I. Renal seguida de la HTA
- 85% pacientes eran HTA, alrededor de 25% tenían arritmia y 35-45% tenían ICC
- Uso de + 1 fármaco con riesgo definido QT-largo: 14-18%
- Uso de +1 fármaco con riesgo posible QT-largo: 58-63%

Los pacientes tratados con FQ eran ligeramente más mayores y tenían más prevalencia de ECV (ICC, Cardiopatía isquémica, Ictus) que el grupo amoxicilina



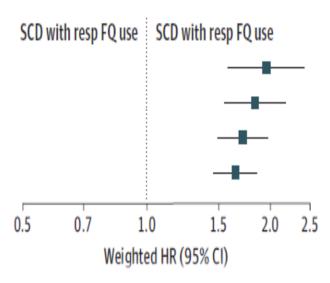
PONDERACION

para equilibrar covariables entre los grupos

RESULTADOS: Muerte súbita cardiaca

Table 2. Respiratory Fluoroquinolone vs Amoxicillin-based Antibiotic Treatment and Outcomes^a

		Respiratory fluoroquinolones vs amoxicillin-based antibiotics			
Outcome by follow-up, d	No. of events	Weighted HR (95% CI)	Weighted RD per 100 000 treatment episodes (95% CI)		
Sudden cardiac death					
5	416	1.95 (1.57-2.41)	44.0 (31.0-59.2)		
7	615	1.83 (1.54-2.17)	58.3 (41.9-75.0)		
10	880	1.71 (1.48-1.97)	73.9 (53.5-93.5)		
14	1235	1.64 (1.45-1.85)	97.3 (71.9-120.3)		



- ➤ En comparación con el tratamiento a base de amoxicilina, el tratamiento con FQ respiratorias se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de muerte súbita a los 5, 7,10 y 14 días
- Mayor riesgo en los 5 primeros días

RESULTADOS: MSC/arritmia ventricular, muerte CV, muerte cualquier causa

Table 2. Respiratory Fluoroquinolone vs Amoxicillin-based Antibiotic Treatment and Outcomes^a

		Respiratory fluoroquinolones vs amoxicillin-based antibiotics			
Outcome by follow-up, d	No. of events	Weighted HR (95% CI)	Weighted RD per 100 000 treatment episodes (95% CI)		
Sudden cardiac death or hospitalization due to ventricular arrhythmia					
5	465	1.92 (1.57-2.34)	48.0 (34.6-64.3)		
7	681	1.79 (1.52-2.11)	62.8 (45.4-79.3)		
10	961	1.69 (1.47-1.94)	80.1 (59.2-101.2)		
14	1339	1.61 (1.43-1.80)	101.5 (75.6-125.5)		
Cardiovascular death					
5	548	1.89 (1.57-2.27)	55.0 (39.2-71.4)		
7	793	1.75 (1.50-2.04)	69.9 (51.7-88.1)		
10	1172	1.66 (1.47-1.88)	93.3 (71.4-115.6)		
14	1682	1.62 (1.46-1.79)	128.6 (99.7-154.7)		
All-cause death					
5	1005	2.17 (1.88-2.50)	121.1 (101.8-145.3)		
7	1475	1.98 (1.76-2.22)	156.9 (131.4-186.4)		
10	2255	1.83 (1.67-2.00)	213.8 (185.7-248.0)		
14	3335	1.75 (1.63-1.89)	296.7 (262.0-340.3)		

En comparación con amoxicilina, el tratamiento con FQ respiratorias asoció de forma significativa a mayor riesgo:

- ✓ Compuesto MSC/arritmia ventricular hospitalizada
- ✓ Mortalidad cardiovascular
- ✓ Muerte por todas las causas

EN TODOS LOS CORTES
TEMPORALES (5d,10d,10d,14d)
pero con
mayor riesgo en los 5 primeros días

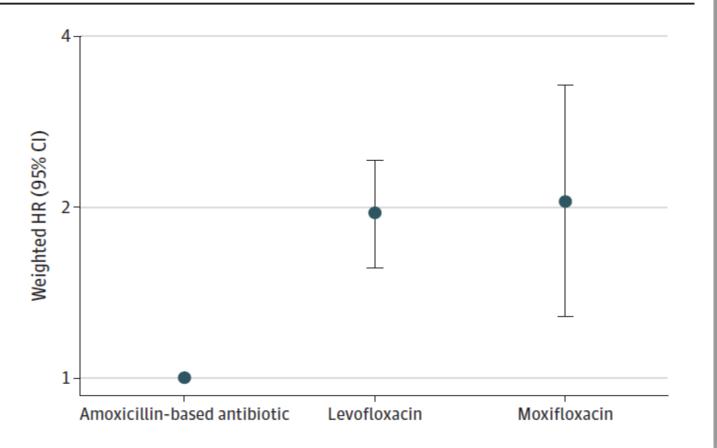
eTable 6. Respiratory fluoroquinolone vs. amoxicillin-based antibiotic treatment and sudden cardiac death in patients taking and not taking other QT-prolonging medications with known TdP risk

5-(5-day sudden cardiac death in patients <u>taking</u> other QT-prolonging medications with know TdP risk										
Medication	n	No. events	Events per 100,000 tmt episodes	100,000 tmt HR (95% CI)		Crude RD (95% CI) ^a	Weighted RD (95% CI) ^a				
Amoxicillin-based	53,449	31	58.0	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	0.0 (ref.)	0.0 (ref.)				
Respiratory fluoroquinolone	45,101	76	168.5	2.91 (1.91, 4.41)	2.50 (1.61, 3.88)	110.7 (70.3, 151.9)	98.3 (54.1, 143.7)				
	5-day suc	den cardiac de	ath in patients	not taking other QT	-prolonging medica	tions					
Medication n No. events Events per 100,000 tmt episodes Crude HR (95% CI) Weighted HR (95% CI) Crude RD (95% CI) ^a RD (95% CI)											
Amoxicillin-based	321,147	119	37.1	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	0.0 (ref.)	0.0 (ref.)				
Respiratory fluoroquinolone	206,625	190	92.0	2.48 (1.97, 3.12)	1.79 (1.40, 2.29)	55.0 (42.3, 70.8)	34.0 (20.2, 49.6)				

Comparando FQ con amoxicilina, hubo mayor riesgo de Muerte súbita en pacientes que tomaban otro medicamento con riesgo conocido de *TdP*:

- > HR ponderado (5 días) 2,50 frente a 1,79
- > Diferencia de Riesgo ponderado 98,3 frente a 34 episodios MSC por 100 000 tratamientos

Figure 3. Individual Respiratory Fluoroquinolone Treatment vs Amoxicillin-Based Antibiotic Treatment and 5-day Sudden Cardiac Death



	5-day <u>sudden cardiac death</u>				
Medication	n	No. events	Weighted HR (95% CI)		
Amoxicillin-based	374,596	150	1.00 (ref.)		
Levofloxacin	225,559	238	1.94 (1.56, 2.41)		
Moxifloxacin	26,167	28	2.04 (1.28, 3.28)		

De los episodios de tratamiento con FQ:

- 89,6 % fueron con *levofloxacino*
- 10,4 % con *moxifloxacino*
- Comparado con amoxicilina, tanto levofloxacino como moxifloxacino se asociaron con mayor riesgo de muerte súbita.
- Al comparar levofloxacino con moxifloxacino, el riesgo de muerte súbita fue similar.

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- En este estudio de pacientes con I. Renal en Hemodiálisis, el uso de **FLUOROQUINOLONAS RESPIRATORIAS**(Levofloxacino y Moxifloxacino) se asocia a mayor riesgo de muerte súbita cardíaca a corto plazo comparado con el uso de amoxicilina:
 - Mayor riesgo en los **5 primeros días** del inicio del tratamiento
 - Mayor riesgo si se <u>asociaban con otros fármacos que alargan QT</u>: A pesar de las recomendaciones, el uso concomitante de fluoroquinolonas respiratorias con otros medicamentos con riesgo conocido de TdP fue común: casi el 20%
 - Riesgo similar con *Levofloxacino y Moxifloxacino*
- ☐ El Riesgo absoluto de MSC precoz asociado a FQ fue pequeño: DR en comparación con amoxicilina: 44 casos por 100.000 tratamientos. 1 episodio de MSC por cada 2.273 pacientes tratados
- El uso de FQ en los pacientes en HD <u>debería individualizarse</u> considerando el beneficio clínico que ofrecen con el potencial riesgo cardíaco: especial atención a <u>alteraciones hidroelectrolíticas coexistentes</u> y a la <u>toma de otros fármacos que alarguen QT</u>.
 - -Considerar ECG antes y durante la terapia, especialmente entre individuos de alto riesgo.



JAMA Cardiology | Original Investigation

Effect of 15-mg Edoxaban on Clinical Outcomes in 3 Age Strata in Older Patients With Atrial Fibrillation A Prespecified Subanalysis of the ELDERCARE-AF Randomized Clinical Trial

Masaru Kuroda, MD, PhD; Eiji Tamiya, MD, PhD; Takahisa Nose, MD, PhD; Akiyoshi Ogimoto, MD, PhD; Junki Taura, MS; Yuki Imamura, MS; Masayuki Fukuzawa, MS; Takuya Hayashi, MS; Masaharu Akao, MD, PhD; Takeshi Yamashita, MD, PhD; Gregory Y. H. Lip, MD; Ken Okumura, MD, PhD



- Es necesario considerar la EFICACIA Y SEGURIDAD de los ACO en pacientes de edad avanzada=mayores de 80 años con FA y con alto riesgo de hemorragia, subgrupo de población donde la prevalencia de FA es muy alta (18.2%) y en el que coexisten con frecuencia otros factores de riesgo de ACV
- Para prevenir el ictus cardioembólico en pacientes con FA las guías recomiendan el uso de ACOD, incluso en pacientes de mayor edad.
- Sin embargo, falta evidencia sobre el uso de ACOD en pacientes muy mayores y con frecuencia no se prescriben en mayores 80 años debido a la existencia de Factores de riesgo de hemorragia (insuficiencia renal grave, antecedente de sangrado, caídas, polifarmacia y fragilidad), siendo el grupo de edad con más riesgo embolígeno

¿Es beneficioso el uso de ACOD a dosis bajas en pacientes mayores de 80 años que "no se consideran" candidatos a dosis estándar debido al alto riesgo de hemorragia?



Evaluar los efectos de dosis bajas de EDOXABAN (15 mg) frente a placebo en pacientes con FA

en 3 estratos de edad: - 80 a 84 años

- 85 a 89 años

- ≥90 años

DISEÑO

- Subanálisis de ENSAYO ALEATORIZADO, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. ESTUDIO SUPERIORIDAD
- Pacientes reclutados aleatoriamente de 164 hospitales en Japón (Agosto de 2016 a diciembre de 2019)

INCLUSIÓN

- Pacientes con FA de más de 1 año de evolución
- Edad ≥ 80 años
- CHADS2 index score ≥ 2
- "No candidatos" a ACOD a dosis estándar (warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) por presentar 1 o más de las siguientes:
 - -[CLcr] 15-30 ml por minuto
 - -Peso corporal bajo ≤45 kg
 - -Antecedentes de hemorragia de área/órgano crítico o hemorragia gastrointestinal
 - -Uso continuo de AINEs
 - -Uso concomitante de 1 fármacos antiplaquetario

EXCLUSIÓN

- Estenosis mitral moderada-grave
- Válvulas cardíacas mecánicas
- ACV 30 días previos
- [CLcr] <15 ml por minuto
- Elevado riesgo de sangrado: (insuficiencia hepática, coagulopatía, trombopenia...)
- Toma de **2 fármacos antiagregantes**

• ALEATORIZACION 1:1 Edoxaban 15 mg/día vs placebo.

VARIABLES

End-point 1º EFICACIA

Compuesto de ACV o embolia sistémica

End-point 1º SEGURIDAD

Sangrado mayor (definido por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)



N= 984 pacientes

ALEATORIZACIÓN 1:1

EDOXABAN

15mg al dia

492 pacientes

PLACEBO

492 pacientes

CLASIFICACION POR SUBGRUPOS DE EDAD

80 a 84 años 354 pacientes [36,0 %] **85 a 89 años** 374 pacientes [38,0%]

≥90 años 256 pacientes [26,0%]

	No. (%)							
Characteristic	Edoxaban 15 mg			Placebo				
	Age 80-84 y (n = 173)	Age 85-89 y (n = 190)	Age ≥90 y (n = 129)	Age 80-84 y (n = 181)	Age 85-89 y (n = 184)	Age ≥90 y (n = 127)		
Age, mean (SD), y	82.3 (1.5)	86.8 (1.4)	92.3 (2.2)	82.1 (1.4)	86.7 (1.4)	92.3 (2.1)		
Sex								
Male	93 (53.8)	82 (43.2)	37 (28.7)	89 (49.2)	89 (48.4)	29 (22.8)		
Female	80 (46.2)	108 (56.8)	92 (71.3)	92 (50.8)	95 (51.6)	98 (77.2)		
Paroxysmal atrial fibrillation	91 (52.6)	92 (48.4)	54 (41.9)	88 (48.6)	80 (43.5)	58 (45.7)		
Weight, mean (SD), kg	53.6 (10.5)	51.0 (11.0)	46.0 (9.5)	54.3 (11.5)	50.9 (10.2)	44.8 (9.4)		
Creatinine clearance, mean (SD), mL/min	42.6 (16.7)	35.6 (12.4)	29.1 (8.6)	43.0 (15.6)	35.3 (13.2)	28.0 (9.2)		
Coronary artery disease	47 (27.2)	53 (27.9)	30 (23.3)	46 (25.4)	50 (27.2)	31 (24.4)		
Dementia	14 (8.1)	33 (17.4)	23 (17.8)	21 (11.6)	27 (14.7)	42 (33.1)		
History of falling within past year	57 (32.9)	54 (28.4)	43 (33.3)	60 (33.1)	78 (42.4)	48 (37.8)		
CHADS ₂ score, mean (SD) ^a	3.0 (1.1)	3.1 (1.1)	3.1 (1.0)	3.1 (1.2)	3.1 (1.1)	3.1 (1.2)		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean (SD) ^b	4.7 (1.3)	4.9 (1.3)	5.0 (1.1)	4.9 (1.4)	4.9 (1.2)	5.1 (1.3)		
HAS-BLED score, mean (SD) ^c	2.4 (0.8)	2.3 (0.9)	2.1 (0.9)	2.4 (0.9)	2.4 (0.9)	2.3 (1.0)		
Reasons for oral anticoagulant ineligibility								
Creatinine clearance, <30 mL/min	45 (26.0)	72 (37.9)	81 (62.8)	45 (24.9)	74 (40.2)	86 (67.7)		
History of bleeding from critical area	43 (24.9)	39 (20.5)	28 (21.7)	46 (25.4)	46 (25.0)	20 (15.7)		
Low body weight, ≤45 kg	52 (30.1)	71 (37.4)	65 (50.4)	44 (24.3)	65 (35.3)	77 (60.6)		
Continuous use of NSAIDs	58 (33.5)	62 (32.6)	29 (22.5)	71 (39.2)	60 (32.6)	37 (29.1)		
Use of an antiplatelet drug	100 (57.8)	114 (60.0)	46 (35.7)	111 (61.3)	97 (52.7)	61 (48.0)		
Frailty category ^d								
Robust	21 (12.1)	7 (3.7)	4 (3.1)	18 (9.9)	9 (4.9)	2 (1.6)		
Prefrail	97 (56.1)	98 (51.6)	62 (48.1)	88 (48.6)	90 (48.9)	46 (36.2)		
Frail	50 (28.9)	75 (39.5)	60 (46.5)	67 (37.0)	78 (42.4)	72 (56.7)		
Could not be evaluated	1 (0.6)	4 (2.1)	2 (1.6)	5 (2.8)	3 (1.6)	2 (1.6)		
Missing data	4 (2.3)	6 (3.2)	1 (0.8)	3 (1.7)	4 (2.2)	5 (3.9)		
History of oral anticoagulant therapy	80 (46.2)	72 (37.9)	55 (42.6)	79 (43.6)	84 (45.7)	53 (41.7)		

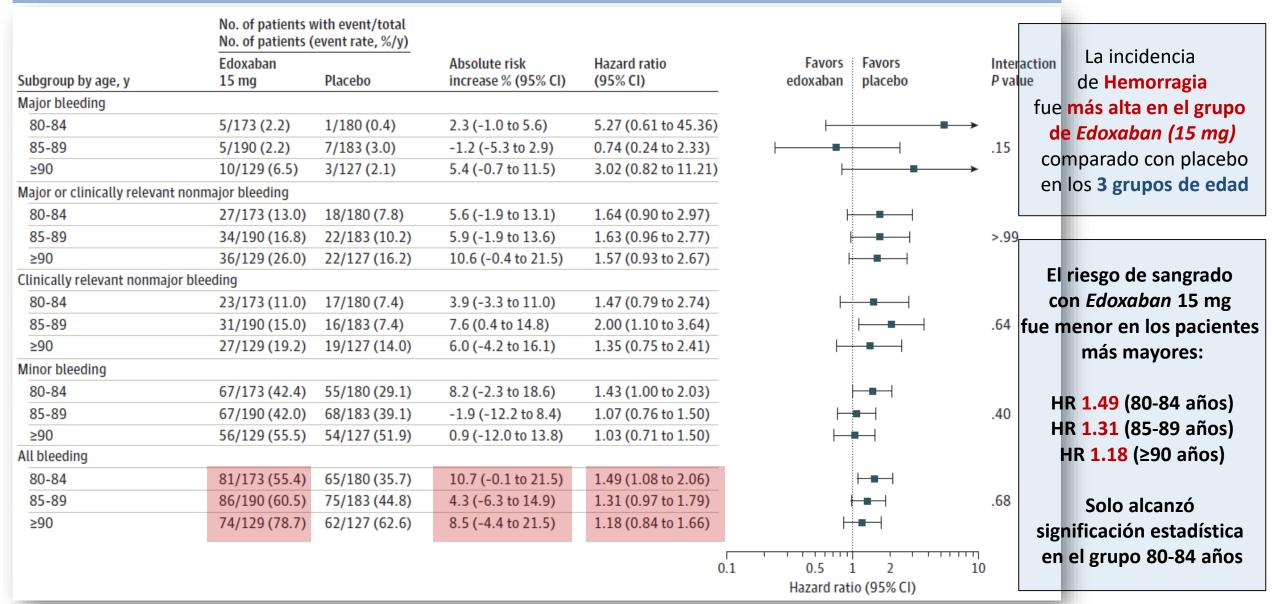
- La proporción de pacientes varones mostro tendencia a disminuir con el aumento de la edad
- Peso: **54-44 Kg**
- [CLcr] 43-28 ml/min
- CHADs-Vasc score medio 3 pts
- HAS-BLED score medio 2-2.5 pts
- Las principales razones para no prescribir ACOD a dosis estándar:
 - Uso de antiagregante
 - Uso de AINEs
 - Bajo peso <45Kg
- No hubo diferencias en las características en cada subgrupo de edad entre los grupos de Edoxaban y placebo.

RESULTADOS: ACV o EMBOLIA SISTÉMICA

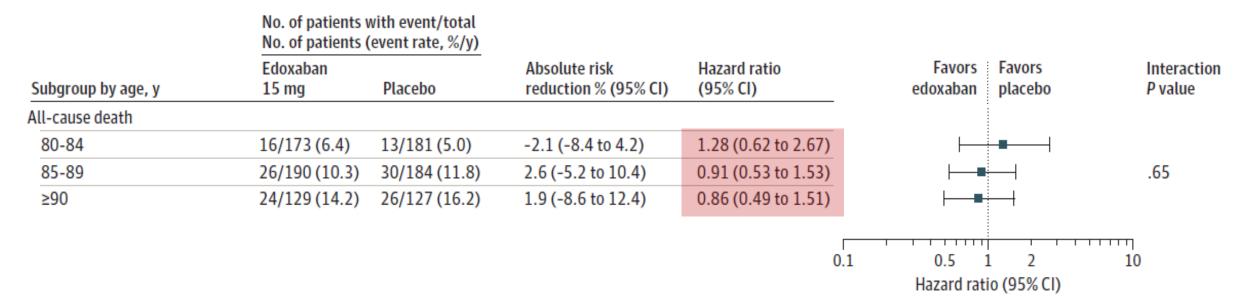
Figure 1. Effects of Edoxaban on Major Outcomes by Age Subgroups, Efficacy End Points No. of patients with event/total No. of patients (event rate, %/y) Edoxaban Absolute risk Hazard ratio Favors Favors Interaction Subgroup by age, y reduction % (95% CI) P value 15 mg Placebo (95% CI) edoxaban placebo Stroke or systemic embolism 80-84 4/173 (1.6) 10/181 (3.9) 3.2 (-1.4 to 7.8) 0.41 (0.13 to 1.31) 85-89 7/190 (2.8) 18/184 (7.3) 6.1 (0.5 to 11.7) 0.42 (0.17 to 0.99) .65 ≥90 4/129 (2.4) 16/127 (10.1) 9.5 (2.2 to 16.8) 0.23 (0.08 to 0.68)

- La incidencia de accidente cerebrovascular o embolia aumentó con la edad del paciente en ambos grupos (Edoxabán/Placebo)
- ➤ La incidencia de ACV o embolia fue más baja en el grupo tratado con 15 mg EDOXABAN frente a placebo, con reducción del riesgo absoluto en los 3 grupos de edad
 - Reducción estadísticamente significativa solo en los grupos de mayor edad 85-89 y ≥90 años

RESULTADOS: Sangrado mayor y otros eventos hemorrágicos



RESULTADOS: Muerte por cualquier causa



- > Tanto en el grupo de placebo como de Edoxabán, la incidencia de muerte por todas las causas aumentó con la edad
- No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre el grupos de Edoxaban y placebo en todos los grupos de edad

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- En este estudio, concordante con resultados de estudios previos, la incidencia de ACV o embolia sistémica en pacientes ≥80 años con FA fue mas alta en los estratos de mayor edad.
- El tratamiento con dosis muy bajas de *Edoxaban* (15 mg) redujo la incidencia de ACV o embolia sistémica en comparación con placebo de manera constante en los 3 estratos de edad:
 - En pacientes ≥80 años con FA que "no se consideran candidatos" a dosis estándar de ACOD
 por presentar 1 o más FR de hemorragia, una dosis muy baja de edoxaban de 15 mg una vez al día
 fue superior a placebo para prevenir ACV o embolismo sistémica en los 3 estratos de edad
 (incluidos los nonagenarios)
- La incidencia de hemorragia fue más alta en el grupo tratado con dosis muy bajas de Edoxaban (15 mg) comparado con placebo en los 3 subgrupos de edad, siendo el riesgo menor en los pacientes más mayores (≥90 años)

とう

Благодарю вас

tack

gracias

