



**COMPASS** 

The word 'COMPASS' is written in a large, bold, grey sans-serif font. The letter 'O' is replaced by a bright pink circle. To the right of the text is a grey compass rose with a pink star in the center and the letters 'N', 'S', 'E', and 'W' at the cardinal directions.

Ensayo controlado aleatorizado de rivaroxaban para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con arteriopatía coronaria o periférica  
(*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation StrategieS*)

**Ramón Ríos Vázquez**

## Se calcula que han fallecido más de 18 millones de personas en todo el mundo por enfermedad CV en el año 2017

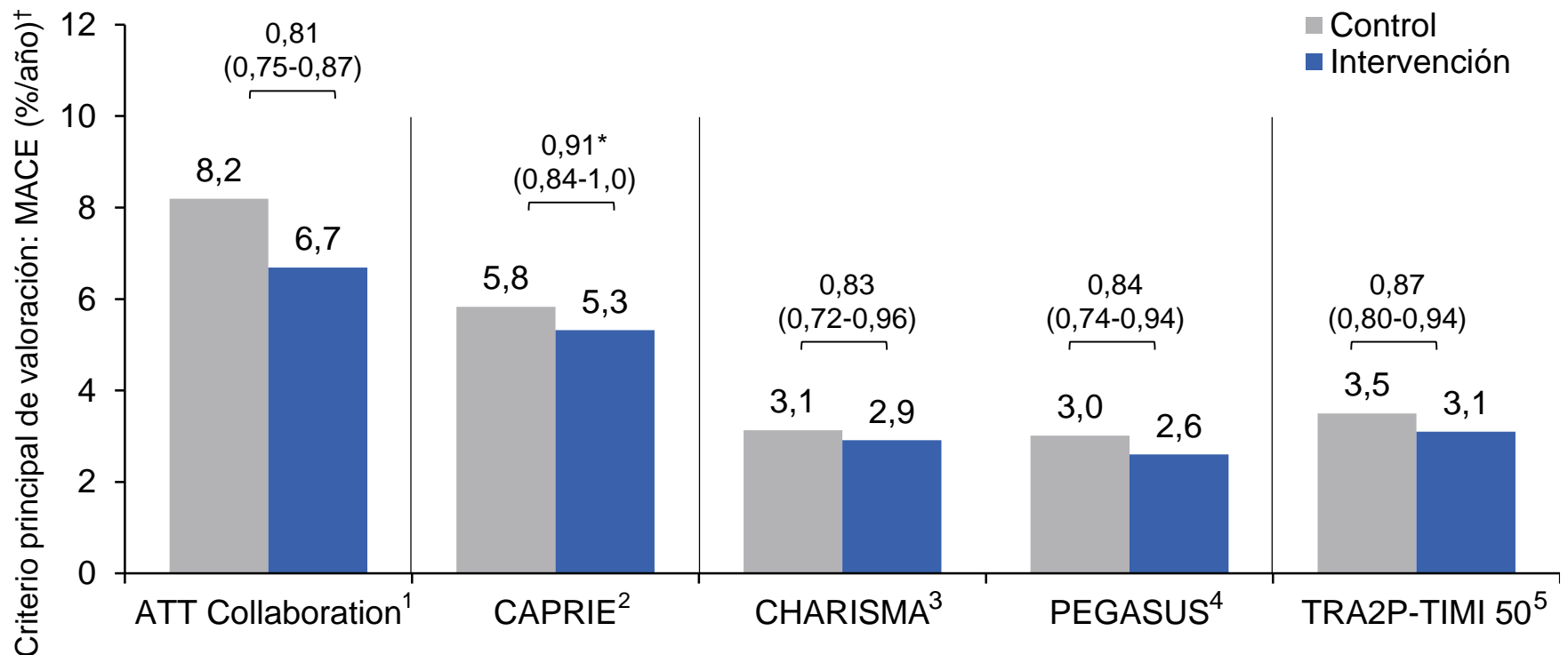
---

- ◆ Se calcula que han fallecido más de 18 millones de personas en todo el mundo por enfermedad CV en el año 2017, y se espera que esta cifra aumente hasta 23,6 millones/año en el año 2030<sup>1</sup>
- ◆ La AC y AP confirmadas son factores pronósticos potentes de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en el futuro<sup>1,2</sup>

1. Nota descriptiva de la OMS. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

2. Hankey GJ *et al*, *JAMA* 2006;295:547–553

# Los pacientes con AC o AP crónica continúan presentando riesgo de sufrir eventos vasculares a pesar del tratamiento médico óptimo actual



% de uso de distintos tratamientos clave en el grupo de intervención

	Control    AAS	AAS    Clopidogrel	Placebo + AAS    Clopidogrel + AAS	Placebo + AAS    Ticagrelor + AAS	Vorapaxar    Placebo + AAS ± Tienopiridina
IECA/ARA		NA	hasta 85,3	80,4	73,5
Estatina/hipolipemiante	Metanálisis de 16 ensayos	NA	77,1-89,3	92,4	91,0

\*Estimación calculada a partir de las reducciones del riesgo relativo notificadas; †Estimación calculada a partir del % total notificado en los 28 meses de seguimiento (mediana) en el estudio CHARISMA; y a partir de las tasas de acontecimientos del análisis de Kaplan-Meier a 3 años de los estudios PEGASUS y TRA2P-TIMI50

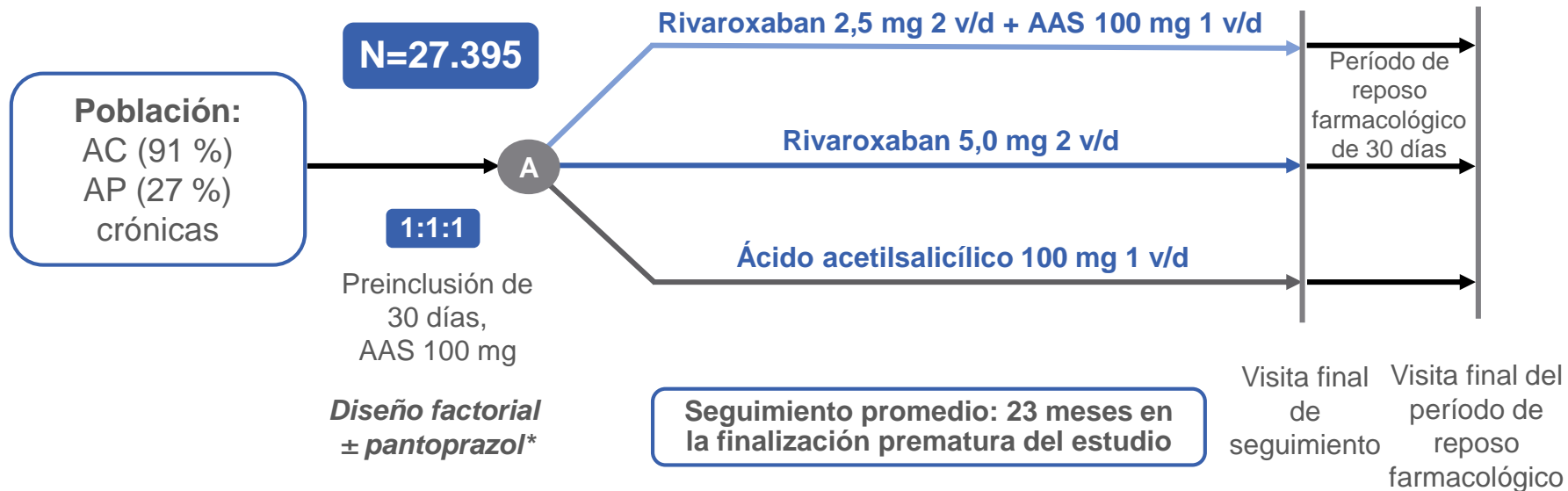
# Por qué estudiar el uso de rivaroxaban en la AC y AP crónicas: Datos clínicos actuales

---

- ◆ El anticoagulante oral warfarina más AAS había demostrado reducir eventos CV mayores en pacientes con IM previo, aunque a costa de aumentar las hemorragias (cerebrales) mayores y graves<sup>1</sup>
- ◆ Se ha demostrado que la dosis vascular de rivaroxaban reduce el riesgo de acontecimientos aterotrombóticos, incluidas las muertes, en pacientes con SCA (ATLAS ACS 2 TIMI 51).<sup>2</sup>
- ◆ La dosis vascular de rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d con un único antiagregante plaquetario tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes con AC (ATLAS ACS 1 TIMI 48 y GEMINI ACS 1).<sup>2-4</sup>

# En el estudio COMPASS se investigó una estrategia de doble vía para el tratamiento de pacientes crónicos con AC y AP

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de rivaroxaban, rivaroxaban en dosis vasculares más AAS o AAS en monoterapia para reducir el riesgo de IM, ictus y muerte cardiovascular en la AC o la AP



**La investigación sobre terapias antitrombóticas\* se detuvo un año antes de lo esperado, en febrero de 2017, debido a una eficacia abrumadora en el grupo de tratamiento con rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día + ácido acetilsalicílico**

# Los criterios de inclusión y exclusión aseguran que los pacientes son pacientes con AC y AP crónicas

## Principales criterios de inclusión\*

- ◆ AP
- ◆ AC con  $\geq 1$  de los siguientes criterios:
  - Edad  $\geq 65$  años
  - Edad  $< 65$  años más aterosclerosis en  $\geq 2$  lechos vasculares o  $\geq 2$  factores de riesgo adicionales
    - Fumador
    - Diabetes mellitus
    - Disfunción renal (TFGe  $< 60$  ml/min)
    - Insuficiencia cardíaca
    - Ictus isquémico no lacunar  $\geq 1$  mes antes

## Criterios de exclusión principales

- ◆ Ictus  $\leq 1$  mes o cualquier ictus hemorrágico o lacunar
- ◆ IC grave con fracción de eyección conocida  $< 30$  % o síntomas de la clase III o IV de la NYHA
- ◆ **Necesidad de tratamiento doble con antiagregantes plaquetarios, otros antiagregantes plaquetarios distintos de AAS o tratamiento con anticoagulantes orales**
- ◆ TFGe  $< 15$  ml/min

# Variables principales del estudio

---

## Variable principal de eficacia

- ◆ Combinación de IM, ictus o muerte CV

## Variables secundarias de eficacia

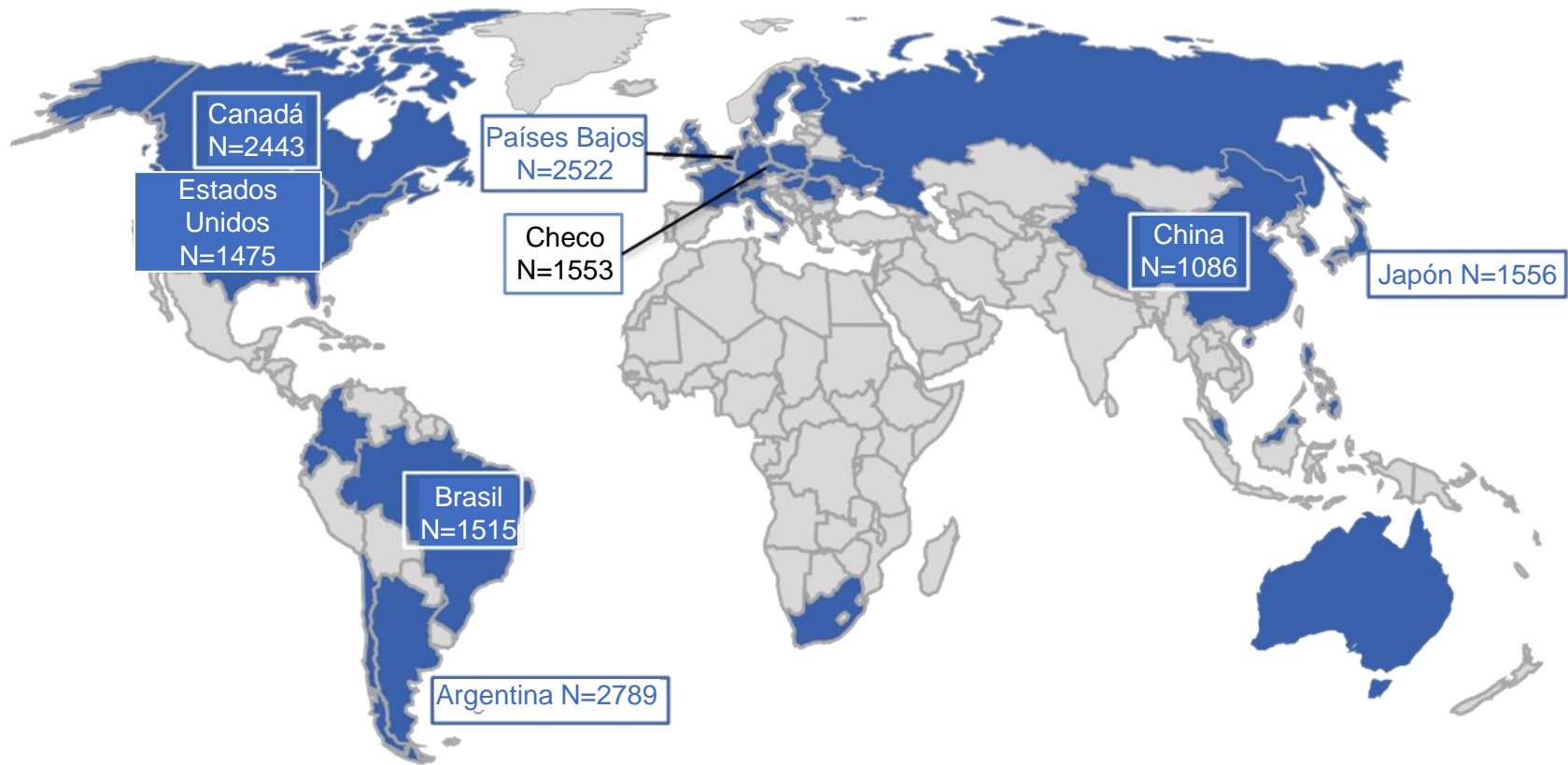
- ◆ Combinación de acontecimientos trombóticos mayores
  - Muerte por cardiopatía coronaria, IM, ictus isquémico, isquemia aguda de las extremidades
  - Muerte cardiovascular, IM, ictus isquémico, isquemia aguda de las extremidades
- ◆ Mortalidad (todas las causas)

## Variable principal de seguridad

- ◆ Acontecimiento de hemorragia mayor según los criterios de ISTH modificados
  - Hemorragia mortal y/o
  - Hemorragia sintomática en un área u órgano críticos, p. ej. intracraneal o
  - Hemorragia en el lugar de la intervención quirúrgica que requiera reintervención y/o
  - Hemorragia que causa hospitalización

# El estudio COMPASS seleccionó a 27.395 pacientes con AC o AP de todo el mundo

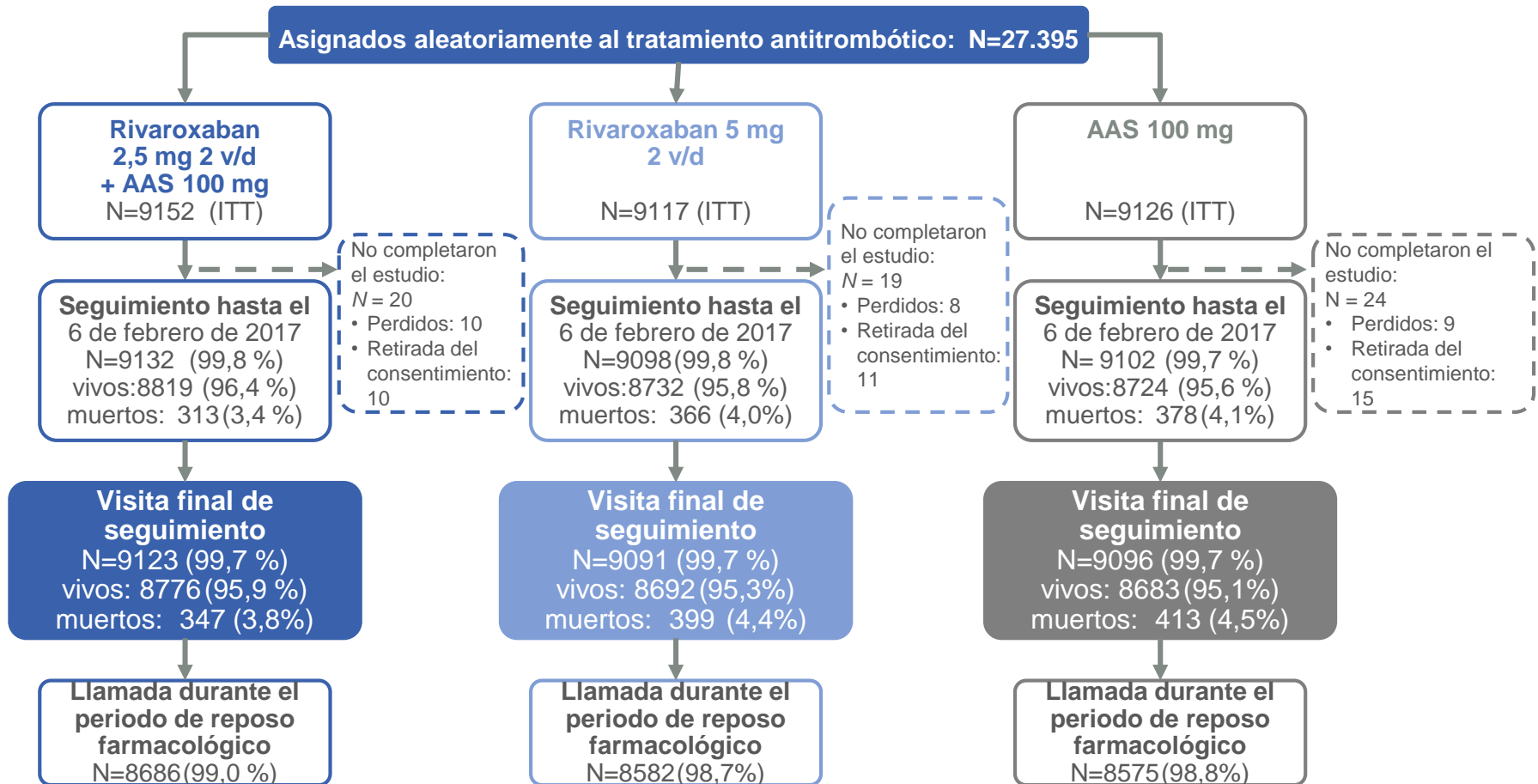
El estudio COMPASS se realizó en 33 países y 602 centros





# Casi todos los pacientes aleatorizados completaron la visita final de seguimiento

Inicio del estudio: Marzo de 2013; fin del estudio: Febrero de 2017



**>98 % de los pacientes completaron el seguimiento final**

## Las características basales clave concuerdan con las que se observan habitualmente en pacientes con AC o AP crónicas

Característica	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N=9117	AAS 100 mg N=9126
Edad, años	68	68	68
Presión arterial, mm Hg	136/77	136/78	136/78
Colesterol total, mmol/l	4,2	4,2	4,2
AC, %	91	90	90
AP, %	27	27	27
Diabetes, %	38	38	38
Fármacos hipolipemiantes, %	90	90	89
Inhibidores de la ECA/ARA, %	71	72	71

ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; ECA: enzima convertidora de angiotensina

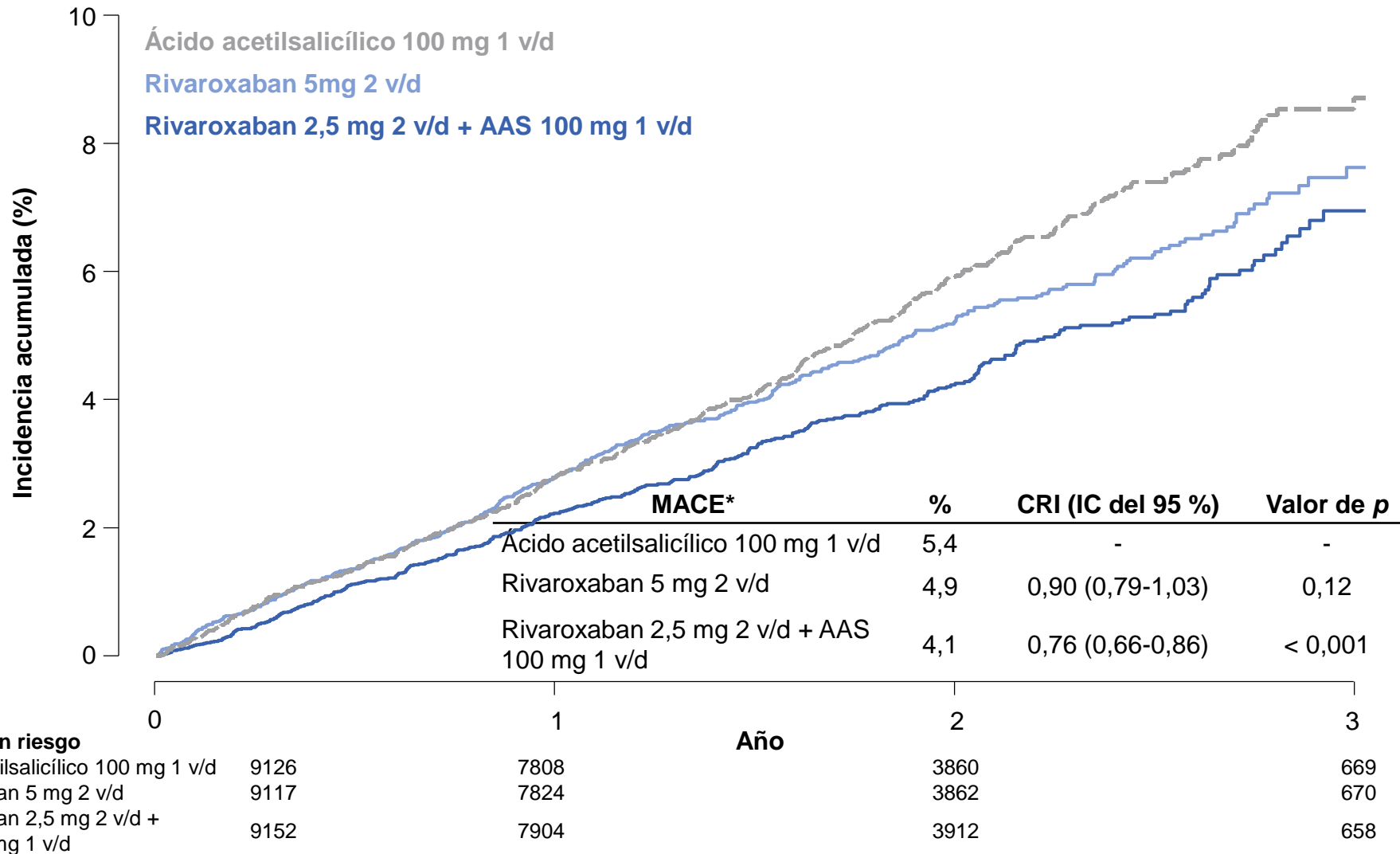
\*Excluyendo <7 días antes de la aleatorización

Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

# Los pacientes del estudio COMPASS recibían una adecuada terapia estándar

Medicación inicial	Total N=27.395 n (%)
Inhibidor de la ECA/antagonista de los receptores de la angiotensina	19.518 (71,2)
Antagonista del calcio	7269 (26,5)
Diurético	8139 (29,7)
Betabloqueante	19.184 (70,0)
Fármaco hipolipemiente	24.601 (89,8)
AINE	1470 (5,4)
IBP no correspondiente al estudio	9798 (35,8)

# La inhibición de doble vía con rivaroxaban con una dosis vascular de 2,5 mg 2 v/d + AAS redujo la muerte CV, el ictus y el IM



\*Tasas en el tiempo medio de seguimiento de 23 meses  
 Eikelboom JW et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

## Inhibición de doble vía con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS: Reducción significativa de los eventos CV en un 24 % respecto al AAS

Variables, n (%)	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg N=9.152	AAS 100 mg N=9.126	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg frente a AAS 100 mg	
			CRI (IC del 95 %)	Valor de p
Muerte CV, ictus o IM	379 (4,1)	496 (5,4)	0,76 (0,66-0,86)	< 0,001
Muerte CV	160 (1,7)	203 (2,2)	0,78 (0,64- 0,96)	0,02
Ictus	83 (0,9)	142 (1,6)	0,58 (0,44- 0,76)	< 0,001
IM	178 (1,9)	205 (2,2)	0,86 (0,70- 1,05)	0,14

Las tasas de hemorragia aumentaron, aunque poco, con rivaroxaban 2,5 mg + AAS frente a AAS en monoterapia, sin observarse diferencias en la hemorragia mortal e intracraneal

Tasas a los 23 meses de seguimiento medio	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg N=9.152	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N=9.117	AAS 100 mg N=9126
<b>Hemorragia mayor según los criterios modificados de la ISTH</b>	288 (3,1%)	255 (2,8%)	170 (1,9%)
Mortal	15 (0,2 %)	14 (0,2%)	10 (0,1%)
HIC no mortal*	21 (0,2%)	32 (0,4%)	19 (0,2%)
Otros órganos críticos, no mortal*	42 (0,5%)	45 (0,5%)	29 (0,3%)

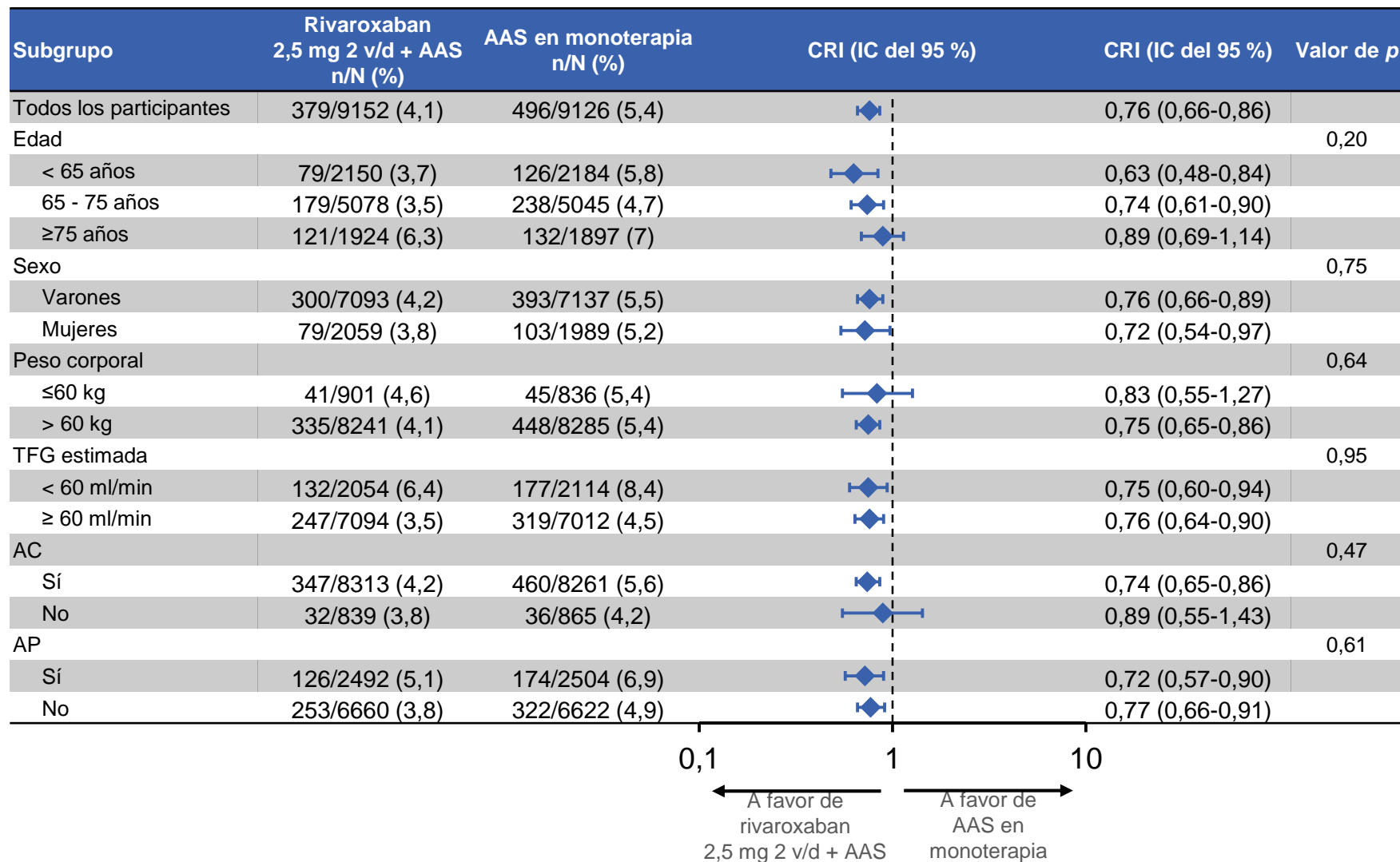
El uso de la definición de hemorragia mayor según los criterios estándar de la ISTH hubiera capturado aproximadamente un tercio menos de los acontecimientos de hemorragia mayor que el uso de la definición según los criterios modificados de la ISTH

# Beneficio clínico neto: RRR del 20 % con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS

- ◆ **Definición:** combinación de muerte CV, ictus, IM, hemorragia mortal o hemorragia sintomática en un órgano crítico

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg N=9.152	AAS 100 mg N=9.126	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg frente a AAS 100 mg	Valor de <i>p</i>
			CRI (IC del 95 %)	
Beneficio clínico neto	431 (4,7%)	534 (5,9%)	0,80 (0,70-0,91)	< 0,001

# La inhibición de doble vía con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS demostró un claro beneficio en todos los subgrupos





## Beneficio consistente de rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS confirmado en las variables secundarias, incluida la mortalidad por todas las causas

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg N=9.152	AAS 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS 100 mg frente a AAS 100 mg CRI (IC del 95 %)	valor de $p^*$
Muerte CC, ictus isquémico, IM, IAE	329 (3,6%)	450 (4,9%)	0,72 (0,63-0,83)	< 0,001
Muerte CV, ictus isquémico, IM, IAE	389 (4,3%)	516 (5,7%)	0,74 (0,65-0,85)	< 0,001
Mortalidad (todas las causas)	313 (3,4%)	378 (4,1 %)	0,82 (0,71-0,96)	0,01

\*umbral predefinido  $p=0,0025$

CC muerte por cardiopatía coronaria: muerte debida a IM agudo, muerte súbita o procedimiento CV  
Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

# Subanálisis COMPASS CAD

---

# COMPASS incluyó a más de 24000 pacientes con AC crónica avanzada

Definición de AC	Número de pacientes (% de población con AC) <sup>1</sup>
Todos los pacientes con AC	24 824
IM previo	17 028 (69 %)
< 1 año	1238 (5 %)
1–< 2 años	2341 (9 %)
2–< 5 años	4893 (20 %)
≥ 5 años	8520 (34 %)
Enfermedad coronaria de múltiples vasos*	15 469 (62 %)
ICP previo	14 862 (60 %)
Bypass previo	7845 (32 %)
Pacientes aleatorizados inmediatamente después de Bypass	1448 (6 %)

1. Connolly SJ *et al.* *Lancet* 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

2. Bosch J *et al.* *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.

# COMPASS incluyó a más de 24000 pacientes con AC crónica avanzada

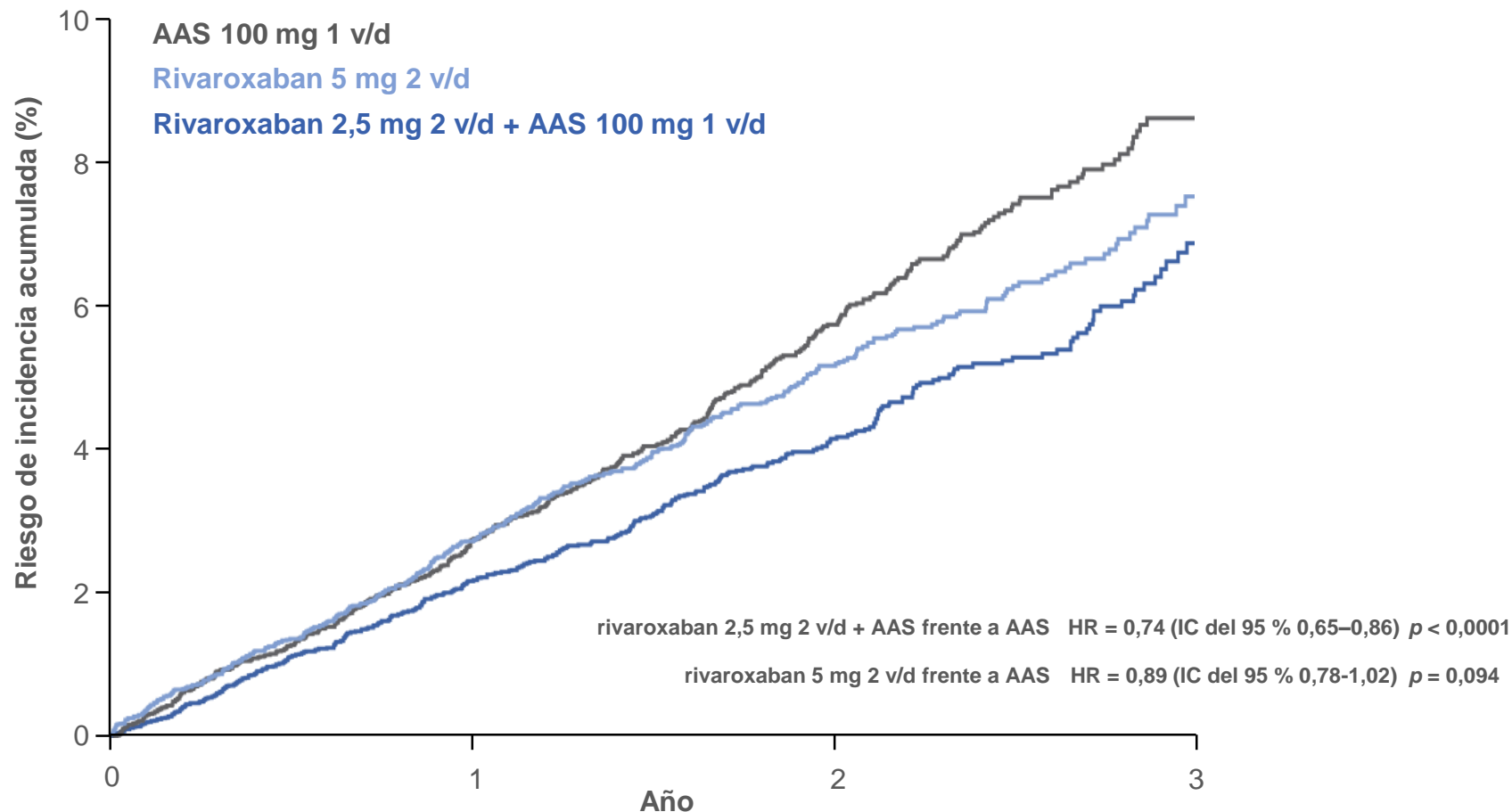
Definición de AC	Número de pacientes (% de población con AC) <sup>1</sup>
Todos los pacientes con AC	24 824
IM previo	17 028 (69 %)
< 1 año	1238 (5 %)
1–< 2 años	2341 (9 %)
2–< 5 años	4893 (20 %)
≥ 5 años	8520 (34 %)
Enfermedad coronaria de múltiples vasos*	15 469 (62 %)
ICP previo	14 862 (60 %)
Bypass previo	7845 (32 %)
Pacientes aleatorizados inmediatamente después de Bypass	1448 (6 %)

1. Connolly SJ *et al.* *Lancet* 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

2. Bosch J *et al.* *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.

# La inhibición de dos vías con la dosis vascular de rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + ácido acetilsalicílico redujo los MACE en un 26 % frente al ácido acetilsalicílico

## Ictus/IM/muerte cardiovascular



Rivaroxaban no está autorizado para la prevención de eventos cardíacos mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria o periférica.

Connolly SJ *et al. Lancet* 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

# Tasas de hemorragia superiores pero bajas con la dosis vascular de rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente al AAS en monoterapia

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS N = 8313	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N = 8250	AAS N = 8261	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS		Rivaroxaban 5 mg 2 v/d frente a AAS	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (IC del 95 %)	Valor de p	HR (IC del 95 %)	Valor de p
Hemorragia grave	263 (3)	236 (3)	158 (2)	1,66 (1,37-2,03)	< 0,0001	1,51 (1,23-1,84)	< 0,0001
Mortal	14 (< 1)	12 (< 1)	9 (< 1)	1,55 (0,67-3,58)	0,30	1,33 (0,56-3,16)	0,51
HIC	19 (< 1)	32 (< 1)	19 (< 1)	0,99 (0,52-1,87)	0,98	1,69 (0,96-2,99)	0,065
Órgano crítico	36 (< 1)	42 (1)	25 (< 1)	1,42 (0,85-2,36)	0,18	1,70 (1,04-2,79)	0,033
Otras	194 (2)	150 (2)	105 (1)	1,85 (1,46-2,34)	< 0,0001	1,44 (1,12-1,84)	0,0041

## Tasas de hemorragia superiores pero bajas con la dosis vascular de rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente al AAS en monoterapia

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS N = 8313	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N = 8250	AAS N = 8261	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS		Rivaroxaban 5 mg 2 v/d frente a AAS	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (IC del 95 %)	Valor de p	HR (IC del 95 %)	Valor de p
Hemorragia grave	263 (3)	236 (3)	158 (2)	1,66 (1,37-2,03)	< 0,0001	1,51 (1,23-1,84)	< 0,0001
Mortal	14 (< 1)	12 (< 1)	9 (< 1)	1,55 (0,67-3,58)	0,30	1,33 (0,56-3,16)	0,51
HIC	19 (< 1)	32 (< 1)	19 (< 1)	0,99 (0,52-1,87)	0,98	1,69 (0,96-2,99)	0,065
Órgano crítico	36 (< 1)	42 (1)	25 (< 1)	1,42 (0,85-2,36)	0,18	1,70 (1,04-2,79)	0,033
Otras	194 (2)	150 (2)	105 (1)	1,85 (1,46-2,34)	< 0,0001	1,44 (1,12-1,84)	0,0041

**Sin aumento significativo en la hemorragia en un órgano crítico, incluida hemorragia intracraneal o mortal**

# Subanálisis COMPASS AP

---



## La inhibición de doble vía con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS redujo significativamente los MACE en un 28 % y los MALE en un 46 % en comparación con AAS

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS N=2492	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N=2474	Ácido acetilsalicílico N=2.504	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS		Rivaroxaban 5 mg 2 v/d frente a AAS	
	N (%)	N (%)	N (%)	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
MACE	126 (5,1)	149 (6,0)	174 (6,9)	0,72 (0,57-0,90)	0,005	0,86 (0,69-1,08)	0,19
Muerte CV	64 (2,6)	66 (2,7)	78 (3,1)	0,82 (0,59-1,14)	-	0,86 (0,62-1,19)	-
Ictus	25 (1,0)	43 (1,7)	47 (1,9)	0,54 (0,33-0,87)	-	0,93 (0,61-1,40)	-
IM	51 (2,0)	56 (2,3)	67 (2,7)	0,76 (0,53-1,09)	-	0,84 (0,59-1,20)	-
MALE	30 (1,2)	35 (1,4)	56 (2,2)	0,54 (0,35-0,84)	0,005	0,63 (0,41-0,96)	0,03
Amputación importante	5 (0,2)	8 (0,3)	17 (0,7)	0,30 (0,11-0,80)	0,01	0,46 (0,20-1,08)	0,07

## La inhibición de doble vía con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS redujo significativamente los MACE en un 28 % y los MALE en un 46 % en comparación con AAS

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS N=2492	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N=2474	Ácido acetilsalicílico N=2.504	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS		Rivaroxaban 5 mg 2 v/d frente a AAS	
	N (%)	N (%)	N (%)	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
MACE	126 (5,1)	149 (6,0)	174 (6,9)	0,72 (0,57-0,90)	0,005	0,86 (0,69-1,08)	0,19
Muerte CV	64 (2,6)	66 (2,7)	78 (3,1)	0,82 (0,59-1,14)	-	0,86 (0,62-1,19)	-
Ictus	25 (1,0)	43 (1,7)	47 (1,9)	0,54 (0,33-0,87)	-	0,93 (0,61-1,40)	-
IM	51 (2,0)	56 (2,3)	67 (2,7)	0,76 (0,53-1,09)	-	0,84 (0,59-1,20)	-
MALE	30 (1,2)	35 (1,4)	56 (2,2)	0,54 (0,35-0,84)	0,005	0,63 (0,41-0,96)	0,03
Amputación importante	5 (0,2)	8 (0,3)	17 (0,7)	0,30 (0,11-0,80)	0,01	0,46 (0,20-1,08)	0,07

**Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS redujo significativamente las amputaciones importantes en un 70 % en comparación con AAS**

## Baja incidencia global de hemorragia mayor con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS en comparación con AAS en monoterapia, con hemorragia mortal e intracraneal similares

Desenlace	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS N=2492	Rivaroxaban 5 mg 2 v/d N=2474	Ácido acetilsalicílico N=2504	Rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS		Rivaroxaban 5 mg 2 v/d frente a AAS	
	N (%)	N (%)	N (%)	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>	CRI (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
Hemorragia mayor	77 (3,1)	79 (3,2)	48 (1,9)	1,61 (1,1-2,31)	0,009	1,68 (1,17-2,40)	0,004
Mortal	4 (0,2)	5 (0,2)	3 (0,1)	-	-	-	-
HIC no mortal*	4 (0,2)	5 (0,2)	8 (0,3)	-	-	-	-
Otros órganos críticos, no mortal*	13 (0,5)	18 (0,7)	8 (0,3)	1,55 (0,64-3,74)	0,33	2,15 (0,94-4,96)	0,06

\*Sintomático

Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Disponible en:  
<http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0;>  
 Anand SS *et al.* *Lancet* 2017; en proceso de publicación

# En resumen Rivaroxaban ha mostrado mejorar los resultados en pacientes con gran necesidad de protección vascular

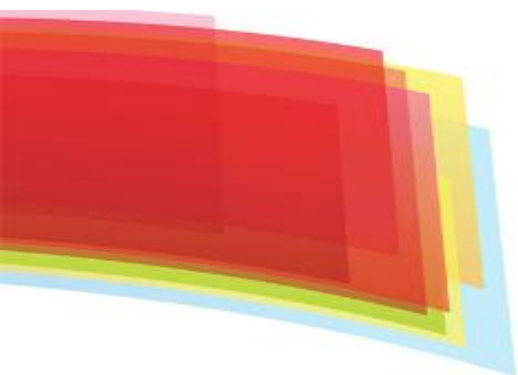
---

En pacientes con AC o AP crónicas, la inhibición de doble vía con rivaroxaban a dosis vasculares de 2,5 mg 2 v/d + AAS, en comparación con AAS en monoterapia:

- ◆ **Redujo significativamente el riesgo combinado de ictus, muerte CV e IM en un 24 %**
- ◆ **Demostró una reducción del 42 % en ictus, del 22 % en muerte CV y del 18 % en la mortalidad por todas las causas**
- ◆ **Tal y como se esperaba, se observó un aumento en las hemorragias mayores; sin embargo, las tasas de hemorragia fueron bajas y cabe destacar que no se observó un aumento significativo en las hemorragias mortales y HIC.**
- ◆ **Se observó una mejora sustancial en el beneficio clínico neto, del 20 %**

# Impacto económico positivo y homogéneo en todos los países evaluados

---



## **Rivaroxaban 2.5 mg/12 h + AAS 100 mg/24 h:**

- Clínicamente mejor que AAS 100 mg/24 h
- Disminuye los costos directos de hospitalización, procedimientos y eventos cardiovasculares mayores.
- Resultados similares en USA, Canadá, Francia y Alemania.

## ¿Dónde está la dosis vascular de Rivaroxaban en las Guías?

---

Para pacientes con IMSEST, sin ictus/AIT previo, con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo, tratados con AAS y clopidogrel, puede considerarse la administración de dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día durante 1 año aprox.) tras la interrupción de la anticoagulación parenteral

IIb

B

## ¿Cambiaran las Guías?

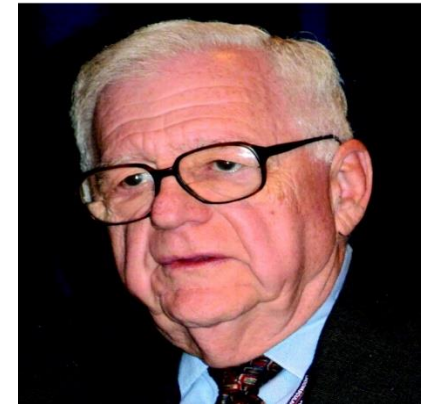
---

EDITORIAL

### An Important Step for Thrombocardiology

Eugene Braunwald, M.D.

N Engl J Med 2017; 377:1387-1388



“ El esquema de rivaroxaban más ácido acetilsalicílico (en el estudio COMPASS) fue el claro ganador”

“Representa un paso adelante importante en trombocardiología y es probable que modifique las Guías de Práctica Clínica”

## ¿Cambiará la práctica clínica?

---

### **Valoración individual riesgo-beneficio:**

Riesgo isquémico alto y hemorrágico bajo.  
¿Nuevas escalas de riesgo?.

### **Arteriopatía periférica:** Colectivo prioritario.

Alta tasa de complicaciones, estrategia  
COMPASS reduce amputaciones ....

**Cardiopatía isquémica:** Valorar tras  
interrupción de DAPT en pacientes de alto  
riesgo. ¿Competencia con DAPT prolongada?

