



LO MÁS RELEVANTE DE LA ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL AHA 2013

¿Qué hemos aprendido en el AHA?

Carmen Suárez

Medicina Interna

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid



Seguridad y eficacia en práctica clínica (Mundo real)

Consistentes con las encontradas
en ensayos clínicos

Seguridad de dabigatrán en práctica clínica real. (45.000 pacientes tratados con dabigatrán)

- ▶ RE-LY[®] and RELY-ABLE[™] Long-term. Follow-up of Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran Etxilate for up to 6.7 Years. *Ezekowitz et al. (N 6.000)*
- ▶ *Comparative Effectiveness of Dabigatran versus Warfarin in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation . Alonso et al. Univ of Minnesota, Minneapolis. (N 120.000 /28.000)*
- ▶ Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation - Evidence From Real World Practice. *Avgil et al, Montreal, QC, Canada (N 60.000/ 10.000)*
- ▶ Monitoring the Safety and Effectiveness of Dabigatran and Warfarin in Routine Care: An Interim Analysis Using U.S. Healthcare Utilization Data .*Seeger , Brigham and Women's Hosp (N 12.000/4.000)*



Cardioversión/ ablación

Los NACO s son una alternativa a AVK .

Algunas diferencias...

Novel Oral Anticoagulants (NOAC) vs Warfarin Peri-Ablation for Atrial Fibrillation (AF): A Meta-Analysis of Embolic and Bleeding Complications

Dan L Musat, et al Valley Health System, Columbia Univ

▶ Results:

- The 2614 pts on a NOAC (9.6% R) were similar to the 4262 pts on W.
- Composite **bleeding rates were significantly lower in NOAC** pts (4.47% vs 6.96% in W, OR 0.60, 95% CI 0.48-0.75).
- Composite **embolic rates were similar** in both groups (0.61% in NOAC vs 0.39% in W, OR 1.42, 95% CI 0.76-2.66;)

- ## ▶ Conclusions:
- This meta-analysis demonstrates that NOAC are an alternative for per-AF ablation anticoagulation. They are associated with a decrease in bleeding and no significant increase in embolic events compared to W. However, given the trend for a higher embolic complication rate with NOAC, a randomized study to evaluate the two anticoagulation strategies is needed, and to determine optimal time to discontinue and resume therapy.

Dabigatran Has a Higher Risk of Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients With Af When Compared to Warfarin and Rivaroxaban.

Luigi Di Biase, Univ of Texas

- ▶ **Objective:** prevalence of LAA thrombi **before electrical cardioversion** in patients treated with different oral anticoagulants.
- ▶ **Methods:** 487 consecutive patients with AF undergoing TEE (Transesophageal echocardiography) before electrical cardioversion or before AF ablation .
 - on warfarin (group I, n=209), on dabigatran 150 mg (group II, n=149) on rivaroxaban (group III, n=129).
 - All patients had to be on their OAT for at least 30 days before TEE.
- ▶ **Results::** Prevalence of positive TEE for left atrial thrombi was 0.96% (2/209 pts) in group I, 6.7% (10/149) in group II and 0.78% (1/129) in group III (p=0.002).

When stratified by type of anticoagulation, **dabigatran use had 4.6 times higher likelihood for LAA thrombi compared to warfarin (OR 4.6 (1.6 to 21), p=0.003) and 6.2 times compared to Rivaroxaban (OR 6.2 (1.9 to 31), p=0.002).**

- **Conclusion:** The results of our study show that anticoagulation with dabigatran 150mg is associated with a higher prevalence of left atrial thrombus as assessed by TEE when compared to Warfarin and Rivaroxaban.



Adherencia.

Precaución con la adherencia...

Adherence With Dabigatran Therapy in Patients With Atrial Fibrillation . *Cynthia Jackevicius et al. Montreal, QC, Canada*

- ▶ 10,644 dabigatran users. **Conclusions:** Approximately 1 in 4 patients discontinues dabigatran within 6 months, among whom, about a third switches to warfarin therapy. Dabigatran discontinuation rates in clinical practice are higher than those reported in the RE-LY clinical trial, and are higher in older patients and warfarin naïve patients.

Patterns of Adherence to Dabigatran and its Association With Outcomes .*Supriya Shore et al, Univ of Colorado at Denver*

National cohort of AF patients (n=6,256). Average age was 71 years
Conclusion: In the year after starting therapy, dabigatran adherence was suboptimal. Further, lower levels of adherence were associated with adverse outcomes These findings suggest that efforts to improve adherence to dabigatran are needed in routine clinical practice.



Antídotos

Casi disponible ya.....

Specific Antidotes in development

▶ Dabigatran:

- monoclonal antibody fragment. First human data AHA 2013.

▶ Factor X Inhibitors:

- A phase 2 randomized, double-blind, placebo controlled trial of PRT064446 (Adexanet alfa), a novel universal antidote for direct and indirect Factor Xa inhibitors



Coste efectividad

Coste – efectivos

Necesidad de realizar estudio en cada país.

Tanto más cuanto peor el control con AVK

Estudios de coste-efectividad

CEAs of Newer Anticoagulants

- **18 models published**
 - ◆ 13 dabigatran
 - ◆ 4 rivaroxaban
 - ◆ 4 apixaban
- **Almost all found newer agent to be cost-effective compared with warfarin**

PLoS One 2013;8(4):1e62183



Mark Hlatky



SCIENTIFIC
SESSIONS
20|13

Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation

*Anticoagulación efectiva con el factor Xa
de nueva generación en la fibrilación auricular*



Diseño del estudio: ENGAGE AF-TIMI 48

Aleatorizado, doble ciego, doble simulación.

PACIENTES

FA documentada en registros eléctricos en los últimos 12 meses
Anticoagulantes orales planeados
CHADS₂ ≥ 2

N=21.105

6 continentes
46 países
1.393 centros

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización 1:1:1 se estratifica por CHADS₂ puntuación 2–3 frente a 4–6 y la necesidad de una reducción de la dosis de edoxaban*

Régimen Edoxaban
30 mg QD

Régimen Edoxaban
60 mg QD

Warfarina
(INR 2,0–3,0)

Duración media del seguimiento de 2,8 años

*Dosis reducida al 50% si CrCl 30–50 ml/min, peso corporal ≤60 kg o el paciente recibe verapamilo, quinidina o dronedarona.
FA=fibrilación auricular; CrCl=aclaramiento de creatinina
INR=razón normalizada internacional

Características que requieren una reducción de la dosis de edoxaban

La dosis de edoxaban era de 60 mg o 30 mg QD en ayunas o con comida.

La dosis de edoxaban se dividió a la mitad de 60 a 30 mg o de 30 a 15 mg QD, respectivamente, en ayunas o con comida.

► En la aleatorización:

- CrCl 30–50 ml/min
- Peso corporal ≤ 60 kg
- Uso concomitante de inhibidores específicos de la glicoproteína P (quinidina, verapamilo, dronedarona)*

► Durante el estudio:

- CrCl 30–50 ml/min y descenso $>20\%$ desde el inicio
- Peso corporal ≤ 60 kg y descenso $>10\%$ desde el inicio
- Uso concomitante de inhibidores específicos de la glicoproteína P (quinidina, verapamilo, dronedarona)*

*en caso de interrumpir las medicaciones concomitantes, se ajustó las dosis correspondientemente.

CrCl=aclaramiento de creatinina; QD=una vez al día.

Principales endpoints primarios de eficacia y de seguridad

- ▶ Endpoints primarios de eficacia **Tiempo hasta el primer ictus (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico.**
- ▶ Principales endpoints de seguridad
 - **Sangrado mayor según la definición de la ISTH**
 - ▶ Sangrado fatal, y/o
 - ▶ Sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intrarraquídeo, intraocular, retroperitoneal, intra-articular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental, y/o
 - ▶ Sangrado que causa un descenso de los niveles de hemoglobina de 2 g/dl (1,24 mmol/l) o más, o que requiere la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o eritrocitos
- ▶ Todos los endpoints de eficacia y seguridad fueron confirmados por un comité de eventos clínicos.

Principales endpoints secundarios compuestos de eficacia

- ▶ Ictus, embolismo sistémico y mortalidad CV (incluyendo el sangrado).
- ▶ ECAM (MACE): compuesto por IM no fatal, ictus no fatal, embolismo sistémico no fatal y muerte debida a causas CV o sangrado.
- ▶ Ictus, embolismo sistémico y mortalidad por todas las causas.

Seguridad adicional y otras evaluaciones

▶ Seguridad adicional

- Todos los sangrados.
- Fracturas óseas nuevas.
- Todas las demás evaluaciones de seguridad clínicas y de laboratorio, incluyendo las anomalías de bilirrubina o enzimas hepáticas.

▶ Otras evaluaciones

- Endpoints clínicos netos (Beneficio clínico neto)
 - ▶ Primarios: compuestos por ictus, embolismo sistémico, sangrado mayor y muerte.
 - ▶ Secundarios: compuestos por ictus incapacitante, sangrado con riesgo para la vida y muerte.
 - ▶ Terciarios compuesta por ictus, embolismo sistémico, sangrado con riesgo para la vida y mortalidad por todas las causas.

Características basales de los pacientes

Característica	Warfarina (n=7.036)	Edoxaban 60 mg (n=7.035)	Edoxaban 30 mg (n=7.034)
Mediana de edad [RIC], años	72 [64–78]	72 [64–78]	72 [64–78]
Sexo femenino, n (%)	2.641 (37,5)	2.669 (37,9)	2.730 (38,8)
Región, n (%)			
Norteamérica	1.562 (22,2)	1.559 (22,2)	1.560 (22,2)
Latinoamérica	888 (12,6)	886 (12,6)	887 (12,6)
Europa occidental	1.078 (15,3)	1.079 (15,3)	1.079 (15,3)
Europa oriental	2.381 (33,8)	2.383 (33,9)	2.380 (33,8)
Asia-Pacífico y Sudáfrica	1.127 (16,0)	1.128 (16,0)	1.128 (16,0)
Fibrilación auricular paroxística, n (%)	1.778 (25,3)	1.753 (24,9)	1.835 (26,1)
Factores de riesgo limitantes, n (%)			
Edad ≥75 años	2.820 (40,1)	2.848 (40,5)	2.806 (39,9)
Accidente cerebrovascular o AIT previo	1.991 (28,3)	1.976 (28,1)	2.006 (28,5)
Insuficiencia cardíaca crónica	4.048 (57,5)	4.097 (58,2)	3.979 (56,6)
Diabetes mellitus	2.521 (35,8)	2.559 (36,4)	2.544 (36,2)
Hipertensión que requiera tratamiento	6.588 (93,6)	6.591 (93,7)	6.575 (93,5)

Características basales de los pacientes

Característica	Warfarina (n=7.036)	Edoxaban 60 mg (n=7.035)	Edoxaban 30 mg (n=7.034)
CHADS ₂ , media±DE, n (%)	2,8±1,0	2,8±1,0	2,8±1,0
≤3	5.445 (77,4)	5.422 (77,1)	5.470 (77,8)
4–6	1.591 (22,6)	1.613 (22,9)	1.564 (22,2)
Reducción de la dosis en la aleatorización*, n (%)	1.787 (25,4)	1.784 (25,4)	1.785 (25,4)
Aclaramiento de creatinina 30–50 ml/min	1.361 (19,3)	1.379 (19,6)	1.334 (19,0)
Peso ≤60 kg	701 (10,0)	684 (9,7)	698 (9,9)
Verapamilo o quinidina	243 (3,5)	258 (3,7)	260 (3,7)
Antagonistas de la vitamina K previos durante ≥60 días, n (%)	4.138 (58,8)	4.140 (58,8)	4.163 (59,2)
Medicación en el momento de la aleatorización, n (%)			
Aspirina	2.092 (29,7)	2.070 (29,4)	2.018 (28,7)
Tienopiridina	164 (2,3)	174 (2,5)	149 (2,1)
Amiodarona	827 (11,8)	866 (12,3)	799 (11,4)
Digoxina o preparaciones digitálicas	2.176 (30,9)	2.078 (29,5)	2.073 (29,5)

Los pacientes podían aparecer en más de una categoría. Por ello, los porcentajes pueden no sumar 100%.

*Los pacientes con CrCl 30–50 ml/min, peso corporal ≤60 kg o los que recibían inhibidores potentes de la glicoproteína P (verapamilo, quinidina o dronedarona) en la aleatorización recibieron una reducción de la dosis del 50% de la dosis de edoxaban para mantener una exposición similar a la de los pacientes sin esos factores.

Tratamiento

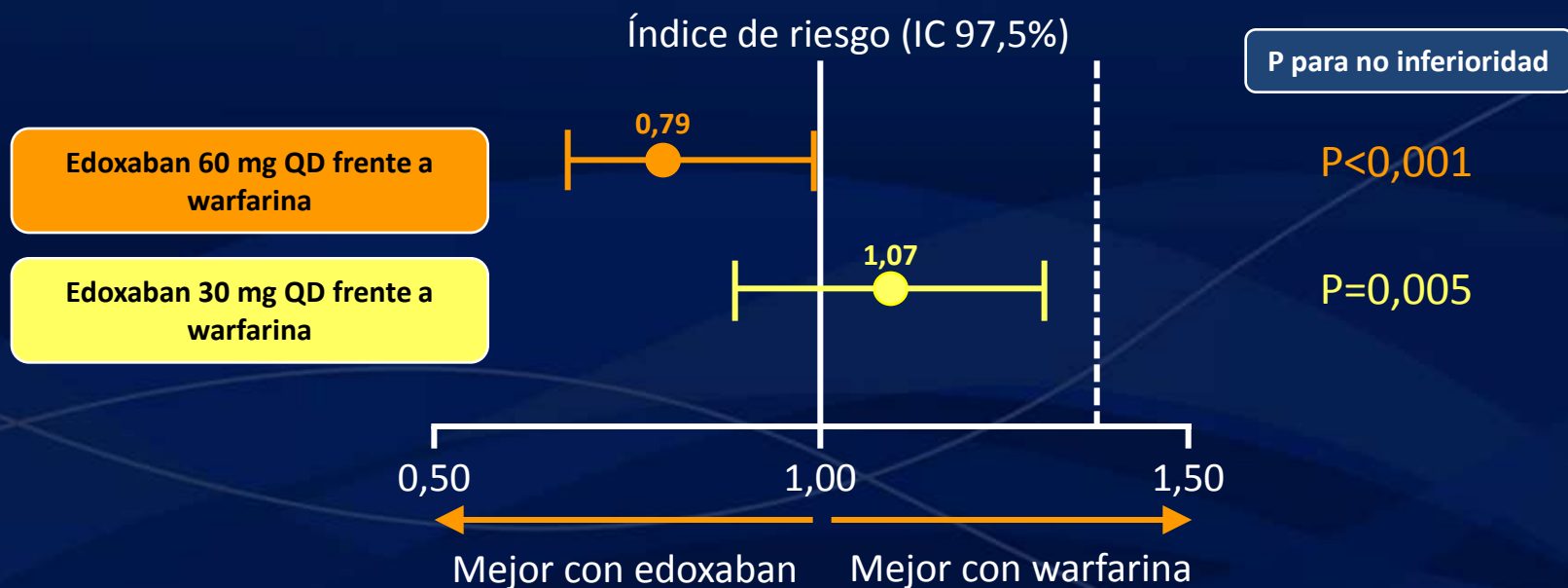
- ▶ Se administró el fármaco del estudio a 21.026 (99,6%) pacientes aleatorizados
 - A 5.330 (25,3%) de estos pacientes se aplicó una reducción de la dosis de edoxaban/placebo en la aleatorización.
 - Tras la aleatorización, se produjeron reducciones adicionales de la dosis en 7,1% de pacientes y aumentos de las dosis en 1,2% de pacientes.
 - Los porcentajes fueron similares en los distintos grupos.
- ▶ La mediana de la duración de la exposición al tratamiento fue de 907 días, excluyendo las interrupciones, y la mediana del seguimiento fue de 1022 días (2,8 años).
- ▶ La mediana del **tiempo en rango terapéutico (TRT)** para la warfarina fue de **68,4%**, (rango intercuartil 56,5–77,4%) y la media de tiempo fue de **64,9±18,7%***.

*El tiempo en rango terapéutico (TRT) fue calculado usando el método de Rosendaal et al. Una de las diapositivas en la sección de apoyo explica el método con mayor detalle.

Endpoint primario de eficacia: mITT de ictus o embolismo sistémico en análisis en tratamiento

Edoxaban frente a warfarina

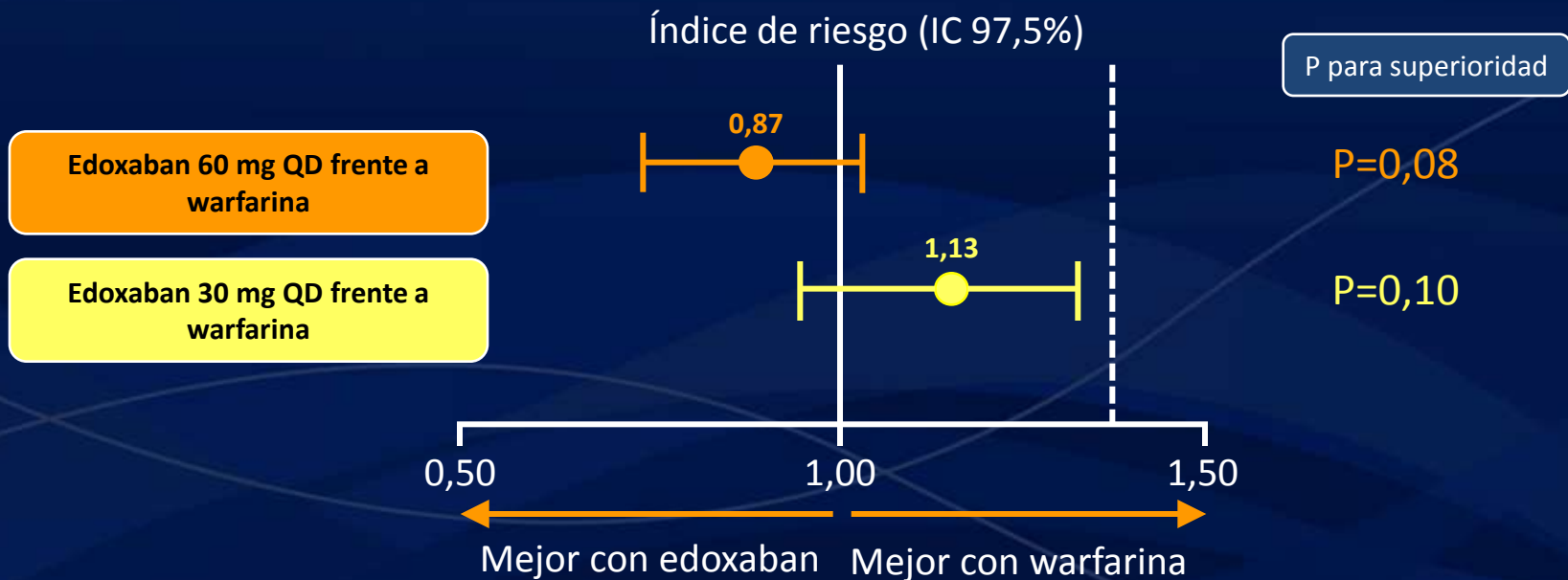
Tratamiento	N	N	Incidencia (%/año)	IR (IC 97,5%)	P para no inferioridad
Warfarina (mediana TRT 68,4%)	7.012	232	1,50	-	-
Edoxaban 60 mg QD	7.012	182	1,18	0,79 (0,63–0,99)	P<0,001
Edoxaban 30 mg QD	7.002	253	1,61	1,07 (0,87–1,31)	0,005



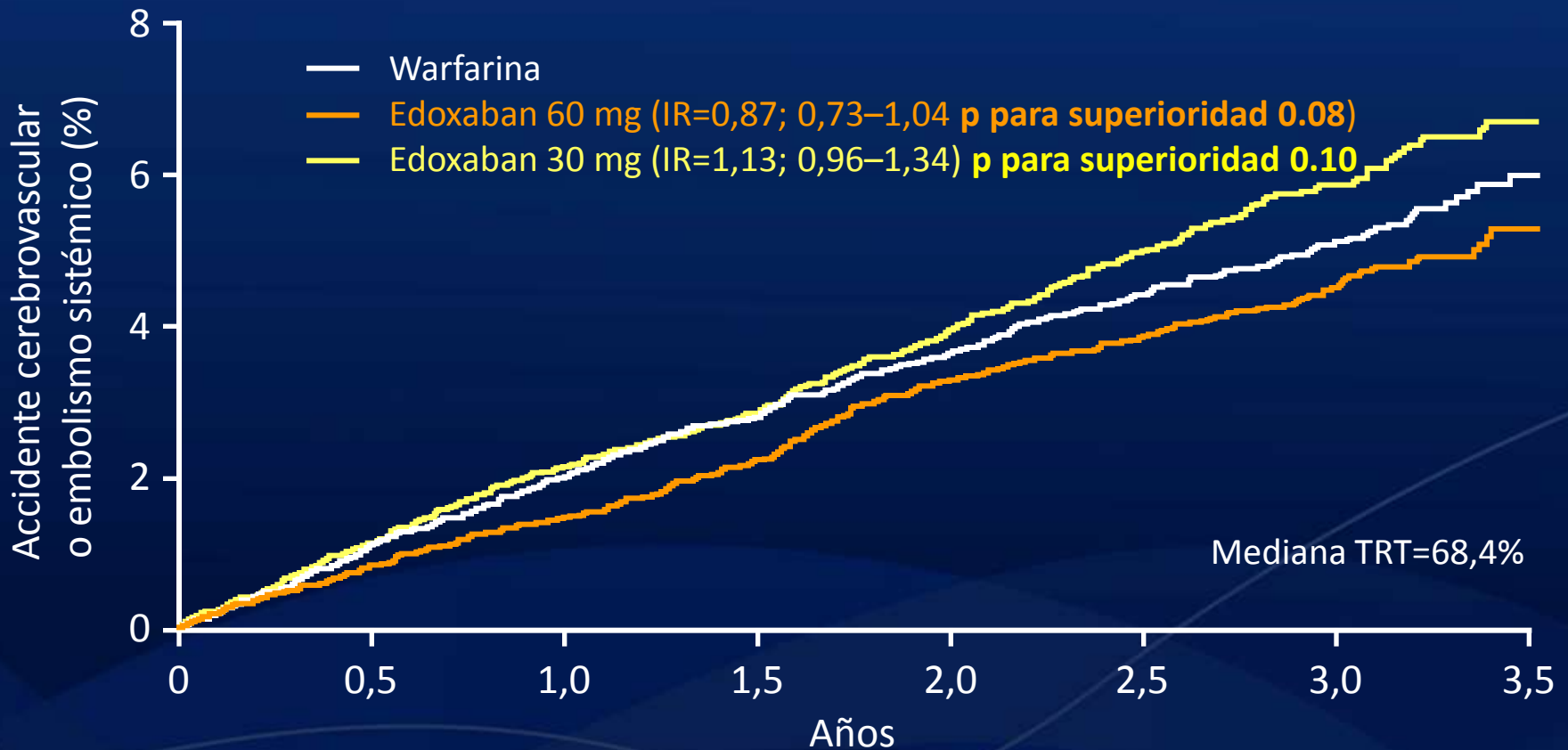
Endpoint primario de eficacia: análisis ITT del ictus o ES

Edoxaban frente a warfarina

Tratamiento	N	n	Incidencia (%/año)	IR (IC 97,5%)	P para superioridad
Warfarina (mediana TRT 68,4%)	7.036	337	1,80	-	-
Edoxaban 60 mg QD	7.035	296	1,57	0,87 (0,73–1,04)	0,08
Edoxaban 30 mg QD	7.034	383	2,04	1,13 (0,96–1,34)	0,10



Kaplan-Meier del endpoint primario de Engage AF TIMI 48 eficacia para la población ITT



Nº en riesgo

Warfarina	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
Edoxaban (60)	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Edoxaban (30)	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

Endpoint primario de eficacia

Endpoint	Warfarina (n=7.036)		Edoxaban 60 mg (n=7.035)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina	P	Edoxaban 30 mg (n=7.034)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	N	%/año			IR (IC 95%)	N	%/año	IR (IC 95%)
Accidente cerebrovascular o ES										
mITT, en tratamiento	232	1,50	182	1,18	0,79 (0,63–0,99) ^Δ	<0,001*	253	1,61	1,07 (0,87–1,31) ^Δ	0,005*
ITT	337	1,80	296	1,57	0,87 (0,73–1,04) ^Δ	0,08	383	2,04	1,13 (0,96–1,34) ^Δ	0,10
Transición post-estudio	7	-	7	-	-	-	7	-	-	-
Accidente cerebrovascular	317	1,69	281	1,49	0,88 (0,75–1,03)	0,11	360	1,91	1,13 (0,97–1,31)	0,12
Hemorrágico	90	0,47	49	0,26	0,54 (0,38–0,77)	<0,001	30	0,16	0,33 (0,22–0,50)	<0,001
Isquémico	235	1,25	236	1,25	1,00 (0,83–1,19)	0,97	333	1,77	1,41 (1,19–1,67)	<0,001 [#]
No incapacitante, no fatal	190	1,01	154	0,81	0,80 (0,65–0,99)	0,044	214	1,13	1,12 (0,92–1,36)	0,26
Incapacitante o fatal	135	0,71	132	0,69	0,97 (0,76–1,23)	0,81	152	0,80	1,11 (0,89–1,40)	0,36
Fatal	86	0,45	80	0,42	0,92 (0,68–1,25)	0,61	73	0,38	0,84 (0,61–1,15)	0,27
ES	23	0,12	15	0,08	0,65 (0,34–1,24)	0,19	29	0,15	1,24 (0,72–2,15)	0,43

Los datos corresponden a la cohorte de ITT durante el periodo de estudio global con un IC del 95% y valores de P para superioridad, a menos que se especifique lo contrario; ^ΔIC 97,5%.

*Análisis de no inferioridad. Los valores P para superioridad fueron 0,02 para 60 mg de edoxaban frente a warfarina y 0,44 para 30 mg de edoxaban frente a warfarina.

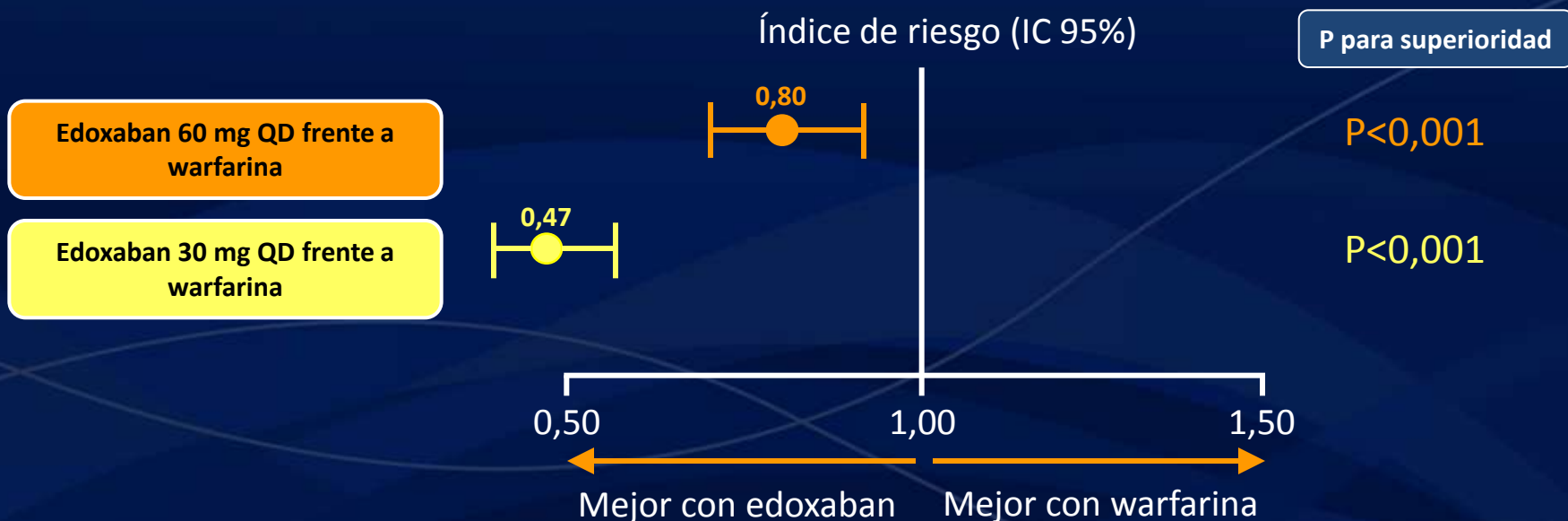
[#]Aumento significativamente superior en el accidente cerebrovascular isquémico con 30 mg de edoxaban, en comparación con la warfarina.

IC=intervalo de confianza; ITT=intención de tratar;
mITT=intención de tratar modificada; ES=embolismo sistémico.

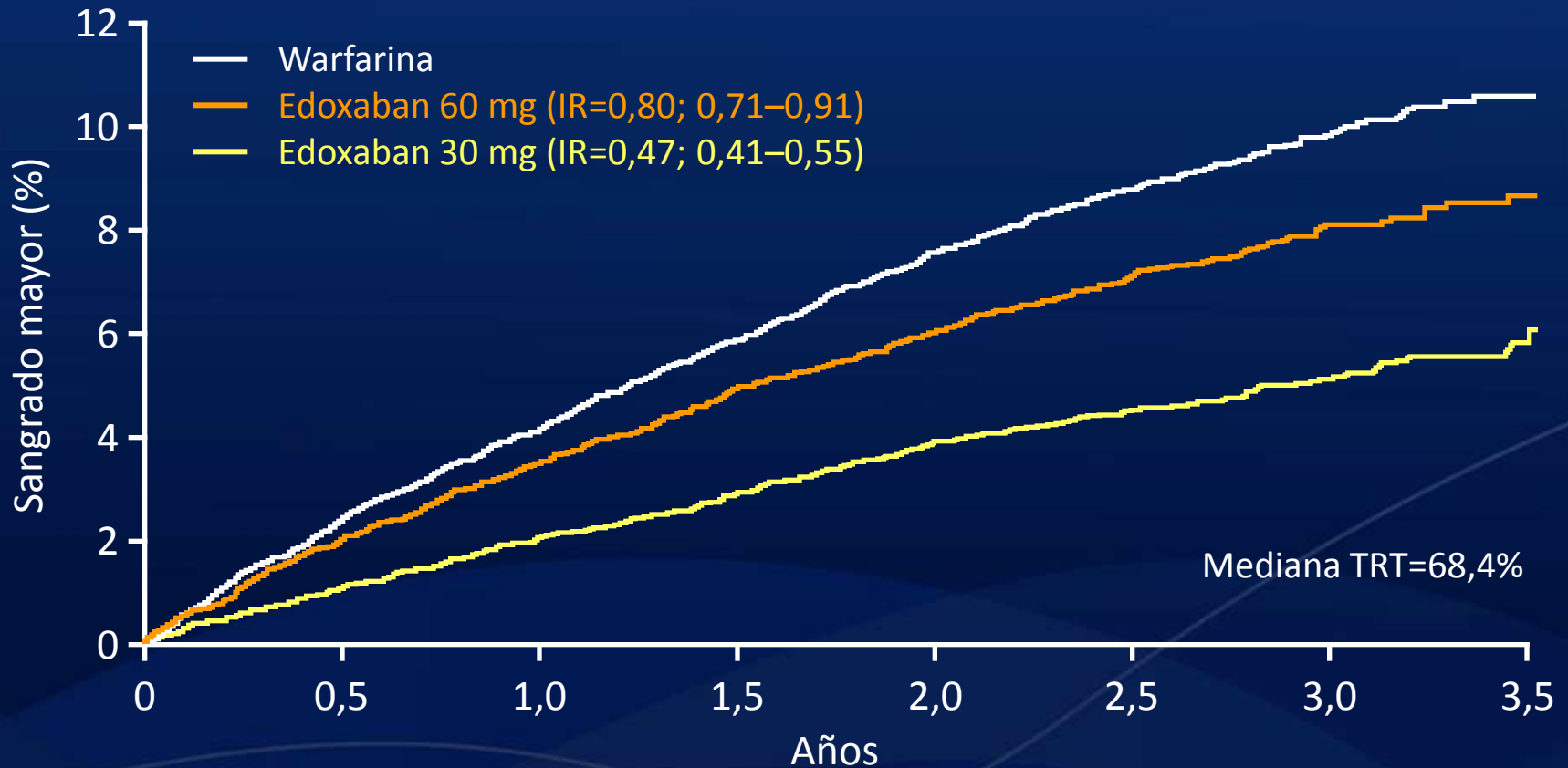
Sangrado mayor: Análisis de seguridad en tratamiento

Edoxaban frente a warfarina

Tratamiento	N	n	Incidencia (%/año)	IR (IC 95%)	Valor P
Warfarina	7.012	524	3,43	-	-
Edoxaban 60 mg QD	7.012	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001
Edoxaban 30 mg QD	7.002	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001



Kaplan-Meier del endpoint principal de seguridad



Nº en riesgo

Warfarina	7012	6166	5630	5278	4941	3446	1687	370
Edoxaban (60)	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Edoxaban (30)	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

Endpoints de seguridad

Endpoints	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	N	%/año	IR (IC 95%)	P	n	%/año	IR (IC 95%)	P
Sangrado mayor	524	3,43	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001
Sangrado con riesgo para la vida	122	0,78	62	0,40	0,51 (0,38–0,70)	<0,001	40	0,25	0,32 (0,23–0,46)	<0,001
Sangrado NMCR	1.396	10,15	1.214	8,67	0,86 (0,79–0,93)	<0,001	969	6,60	0,66 (0,60–0,71)	<0,001
Sangrado menor	714	4,89	604	4,12	0,84 (0,76–0,94)	0,002	533	3,52	0,72 (0,65–0,81)	<0,001
Sangrado mayor o NMCR	1.761	13,02	1.528	11,10	0,86 (0,80–0,92)	<0,001	1.161	7,97	0,62 (0,57–0,67)	<0,001
Sangrado evidente	2.114	16,40	1.865	14,15	0,87 (0,82–0,92)	<0,001	1.499	10,68	0,66 (0,62–0,71)	<0,001

Los datos corresponden a la cohorte de seguridad durante el periodo en tratamiento.

Sangrado mayor

Endpoint	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina		Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	
	n	%/año	n	%/año	IR (IC 95%)	P	N	%/año	IR (IC 95%)	P
Sangrado mayor	524	3,43	418	2,75	0,80 (0,71–0,91)	<0,001	254	1,61	0,47 (0,41–0,55)	<0,001
Fatal	59	0,38	32	0,21	0,55 (0,36–0,84)	0,006	21	0,13	0,35 (0,21–0,57)	<0,001
Área/órgano crítico	211	1,36	108	0,70	0,51 (0,41–0,65)	<0,001	69	0,44	0,32 (0,24–0,42)	<0,001
Pérdida sangre ≥2 g/dl	327	2,13	317	2,08	0,98 (0,84–1,14)	0,78	187	1,19	0,56 (0,47–0,67)	<0,001
Intracraneal	132	0,85	61	0,39	0,47 (0,34–0,63)	<0,001	41	0,26	0,30 (0,21–0,43)	<0,001
Fatal	42	0,27	24	0,15	0,58 (0,35–0,95)	0,03	12	0,08	0,28 (0,15–0,53)	<0,001
Gastrointestinal	190	1,23	232	1,51	1,23 (1,02–1,50)	0,03	129	0,82	0,67 (0,53–0,83)	<0,001
Superior	111	0,71	140	0,91	1,27 (0,99–1,63)	0,06	88	0,56	0,78 (0,59–1,03)	0,08
Inferior	81	0,52	96	0,62	1,20 (0,89–1,61)	0,23	44	0,28	0,54 (0,37–0,77)	<0,001
Otras ubicaciones	211	1,37	131	0,85	0,62 (0,50–0,78)	<0,001	87	0,55	0,40 (0,31–0,52)	<0,001

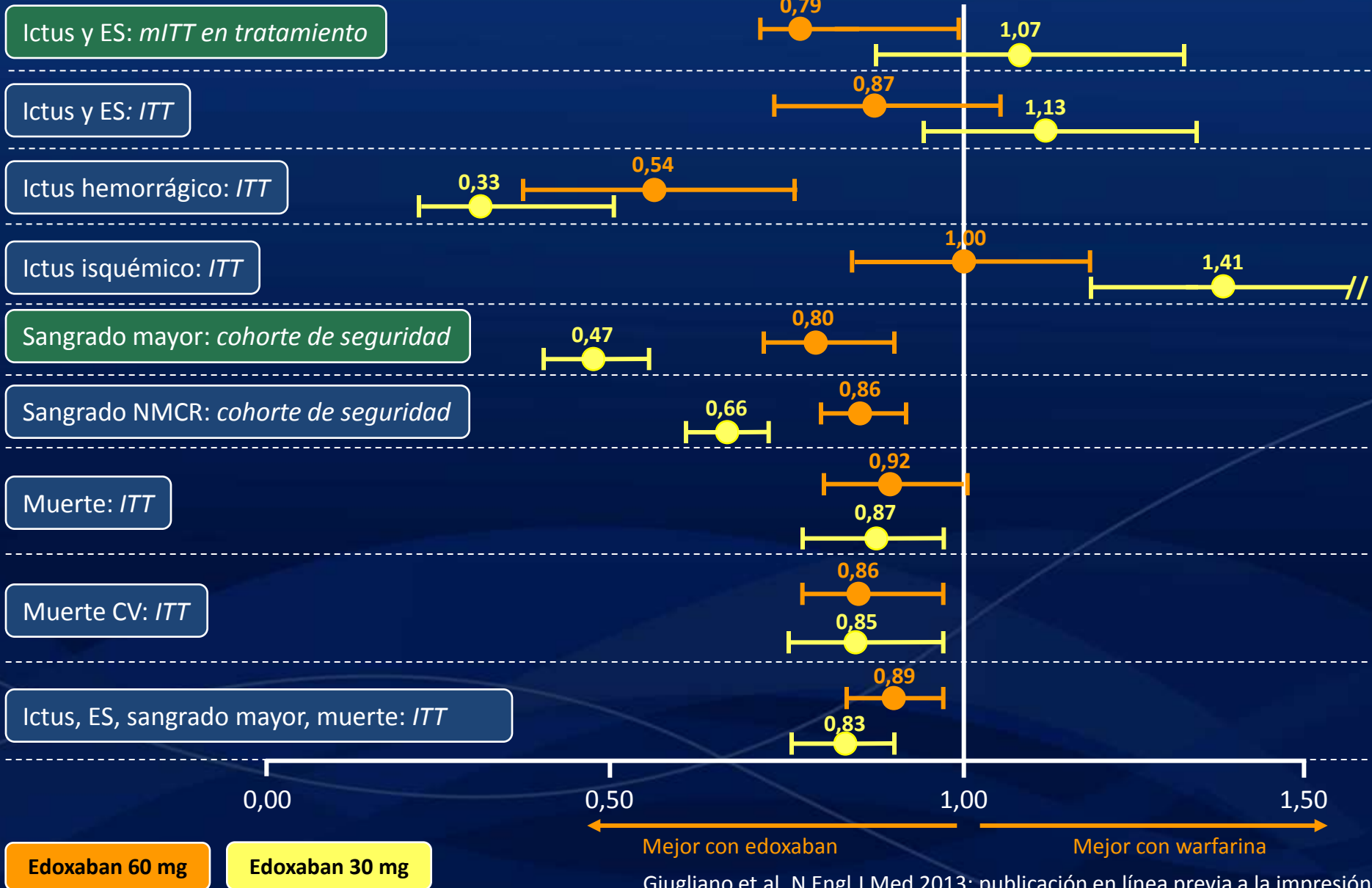
Los datos corresponden a la cohorte de seguridad durante el periodo de tratamiento con censura por intervalo.

Endpoints clínicos netos

	Warfarina (n=7.012)		Edoxaban 60 mg (n=7.012)		Edoxaban 60 mg frente a warfarina	P	Edoxaban 30 mg (n=7.002)		Edoxaban 30 mg frente a warfarina	P
	n	%/año	n	%/año			N	%/año		
Primario										
Compuesto por ictus, ES, sangrado mayor y muerte por todas las causas	1.462	8,11	1,323	7,26	0,89 (0,83–0,96)	0,003	1.248	6,79	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Secundarios										
Compuesto por ictus incapacitante, sangrado con riesgo para la vida y muerte por todas las causas	987	5,23	883	4,64	0,88 (0,81–0,97)	0,008	837	4,38	0,83 (0,76–0,91)	<0,001
Terciarios										
En análisis exploratorio, compuesto por ictus, ES, sangrado con riesgo para la vida y mortalidad por todas las causas	1.123	6,02	999	5,30	0,88 (0,81–0,96)	0,003	1.010	5,37	0,89 (0,82–0,97)	0,007

Los datos corresponden a todo el periodo de tratamiento.

Resumen de los endpoints clave



Conclusion

- ▶ Both once-daily regimens of edoxaban were noninferior to warfarin with respect to the prevention of stroke or systemic embolism and were associated with significantly lower rates of bleeding and death from cardiovascular causes.

Conclusiones

- ▶ Tanto el régimen de 60 mg como el de 30 mg de edoxabán, administrados una vez al día, no fueron inferiores a la warfarina, bien manejada, para la prevención del ictus y el embolismo sistémico.
- ▶ En comparación con la warfarina, edoxabán se asoció con una reducción, más constante y relacionada con la dosis, del sangrado (mayor, intracraneal o el sangrado con riesgo para la vida).
- ▶ Edoxabán una vez al día, con reducción de la dosis específica para cada paciente, es una opción terapéutica nueva, eficaz y más segura en comparación con la terapia estándar con warfarina.

Características únicas del estudio

- ▶ Estudio aleatorizado y controlado con mayor número de pacientes (n=21.105) para la prevención del ictus en la FA con un anticoagulante oral nuevo que presenta el seguimiento más extenso (mediana de 2,8 años).
- ▶ Régimen de dosis una vez al día.
- ▶ Posibilidad de modificación de las dosis durante y después de la aleatorización, proporcionando datos sobre las tres dosis en los cuatro rangos de tratamiento.
- ▶ Pérdida mínima de datos.
- ▶ Terapia con warfarina con buen manejo, mediana de TRT del 68,4%.