

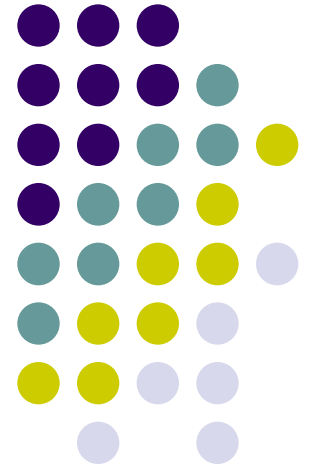
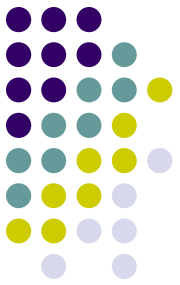
LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES:

-PAPEL EN LA PRACTICA CLÍNICA-

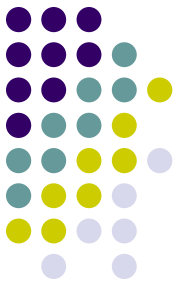
John Alexander Alzate Piedrahita

Residente segundo año de Medicina Interna

Universidad Tecnológica de Pereira



TEMAS



Por qué debemos saber de anticoagulación?



Breve revisión de la fisiopatología

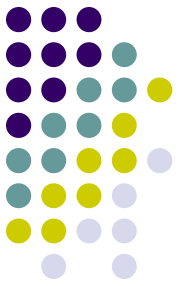


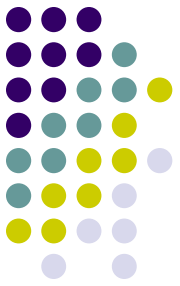
Papel en los diferentes escenarios clínicos



Conclusiones

POR QUE HAY QUE SABER DE ANTICOAGULACIÓN?





INDICACIONES PARA A.C.O.



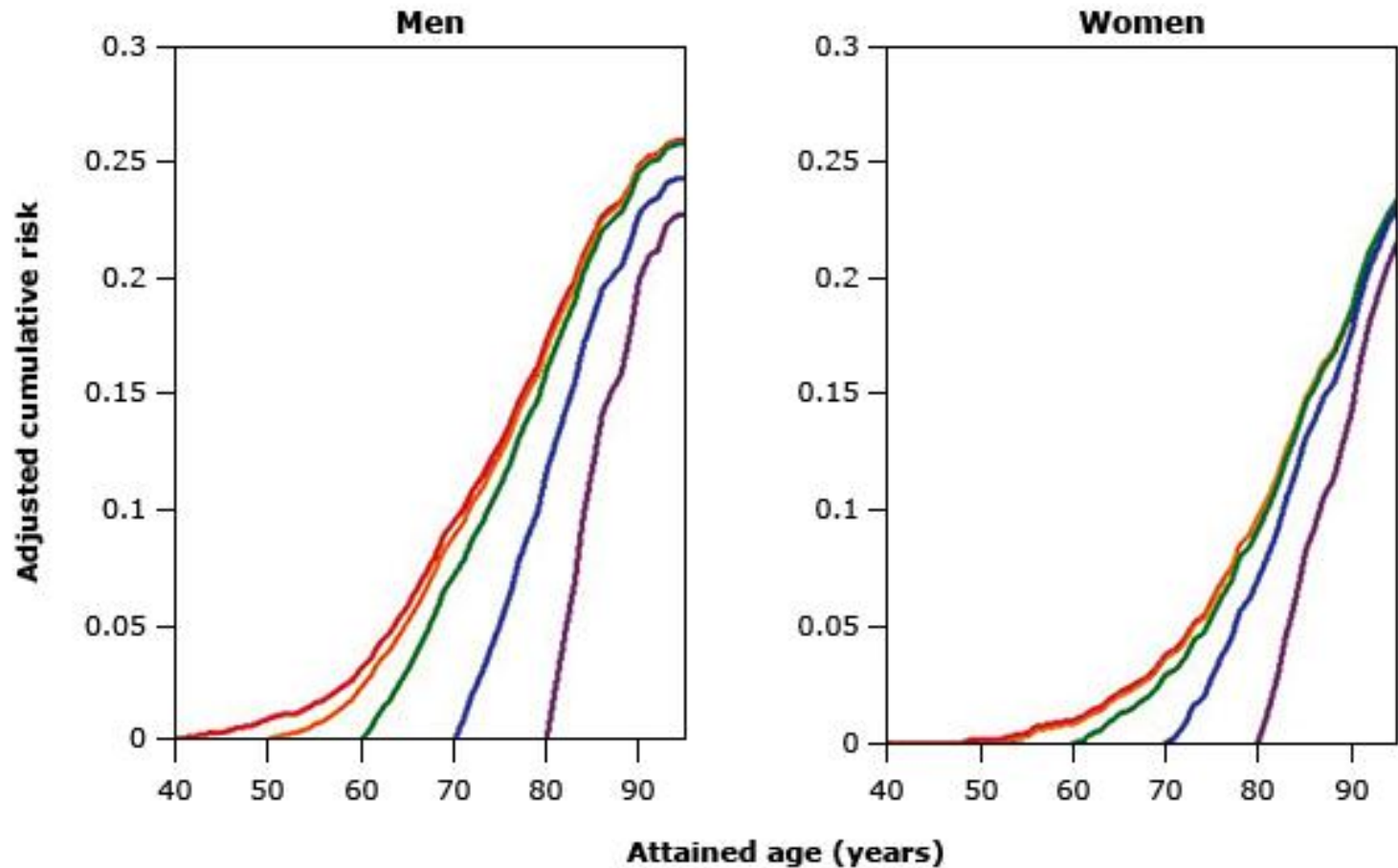
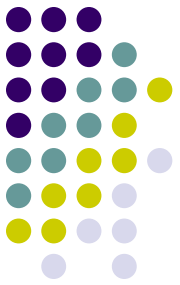
Enfermedad tromboembólica venosa.

- Incidencia de 0,1%
- 1% en mayores de 60 años

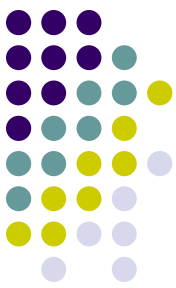
Fibrilación auricular.

- 5% de la población
- 0,7% en menores de 59 años
- 17-25% en mayores de 85 años

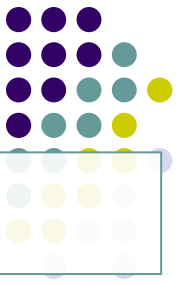
PREVALENCIA DE FA POR EDAD Y SEXO



Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial fibrillation: Current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011; 124:1982. Copyright © Lippincott Williams & Wilkins



Clinical parameter			Points
Congestive heart failure (any history)			1
Hypertension (prior history)			1
Age ≥ 75 years			1
Diabetes mellitus			1
Secondary prevention in patients with a prior ischemic stroke or a transient ischemic attack; most experts also include patients with a systemic embolic event			2
CHADS2 score	Events per 100 person-years*		NNT
	Warfarin	No warfarin	
0	0.25	0.49	417
1	0.72	1.52	125
2	1.27	2.50	81
3	2.20	5.27	33
4	2.35	6.02	27
5 or 6	4.60	6.88	44



Otras indicaciones

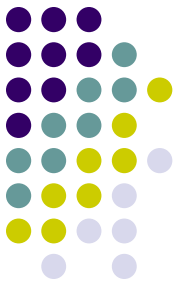
Prótesis mecánicas cardíacas.

Trombos intracavitarios.

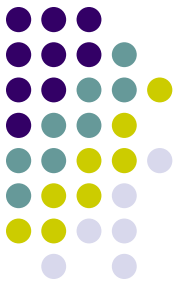
SCA

Trombofilias

Síndrome nefrótico



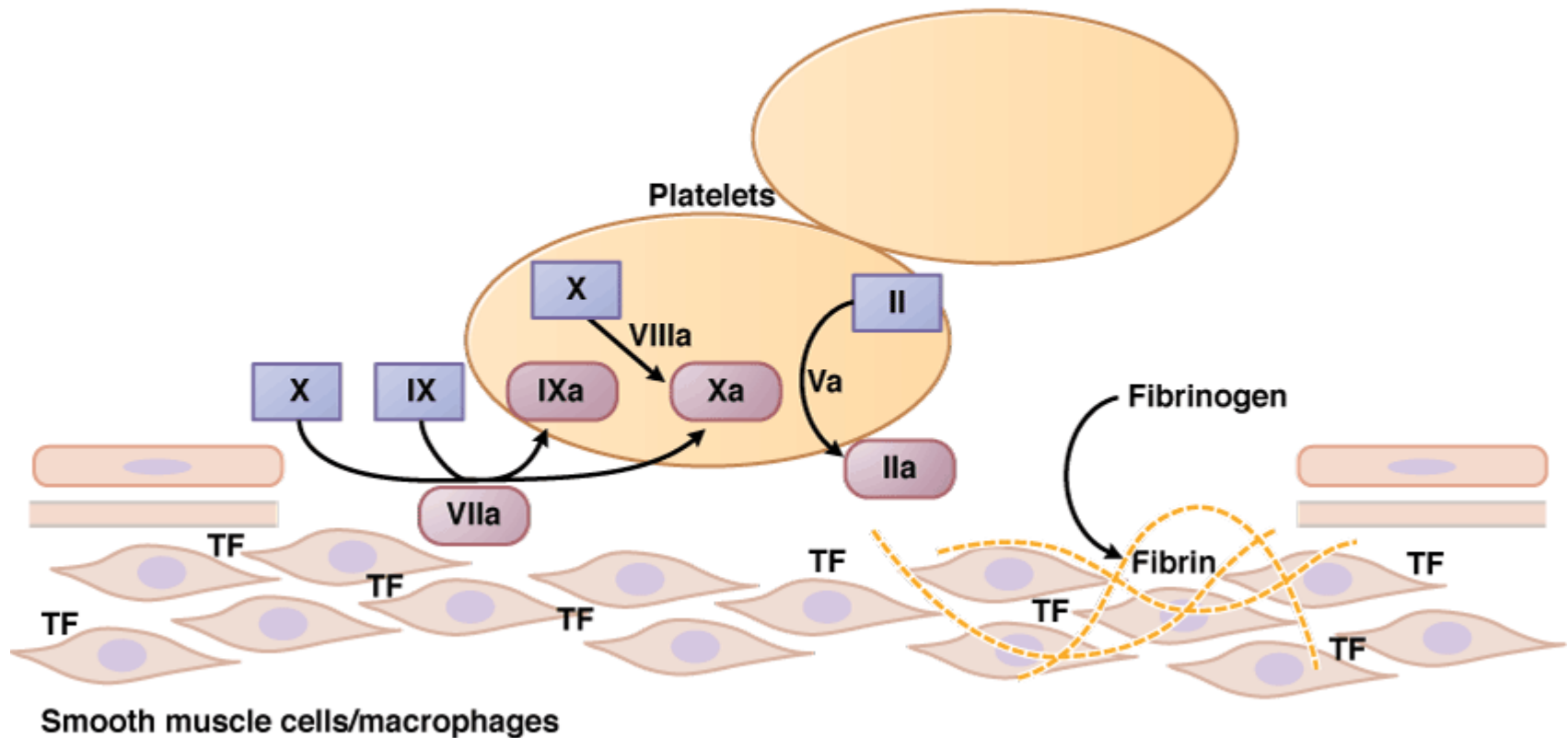
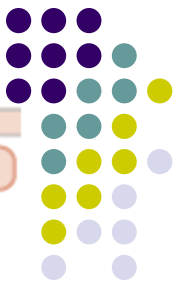
BREVE REVISIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA



Hemostasia

- Activación plaquetaria
- Cascada de coagulación
- Fibrinólisis

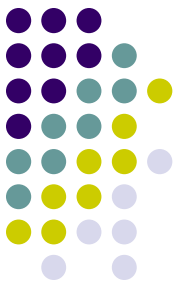
Hemostasia



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

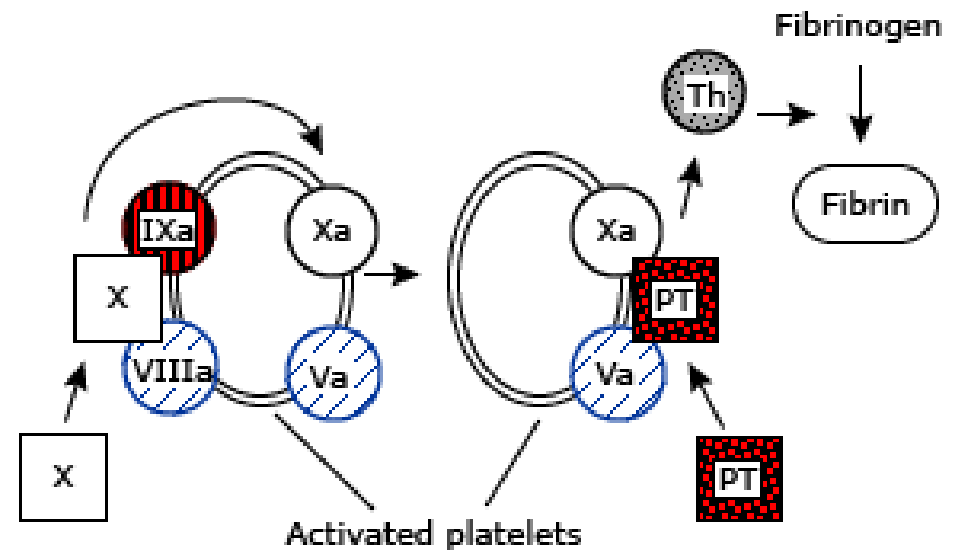
CASCADA DE COAGULACION



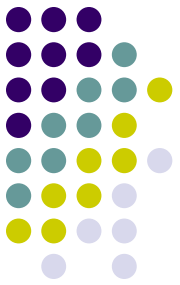
Lesión tisular = liberación de factor tisular

C Propagation

Assembled complexes continue cascade on surface of activated platelets; the prothrombinase complex converts prothrombin to thrombin which then converts fibrinogen to fibrin; this is followed by clot stabilization



Anticoagulantes tradicionales

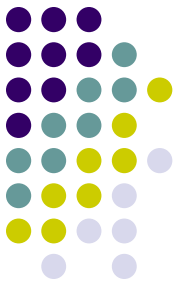


Heparinas

- Alta variabilidad
- Reducida capacidad para inactivar la trombina

Warfarina

- Estrecho rango terapéutico
- Alta variabilidad dosis respuesta
- Necesidad de monitoreo

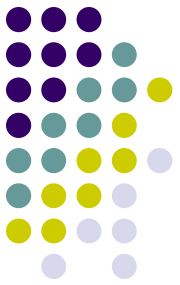


Warfarina

- Reduce un 64% el riesgo de ACV comparado con placebo y 40% comparado con antiagregantes plaquetarios



Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867.



Warfarina

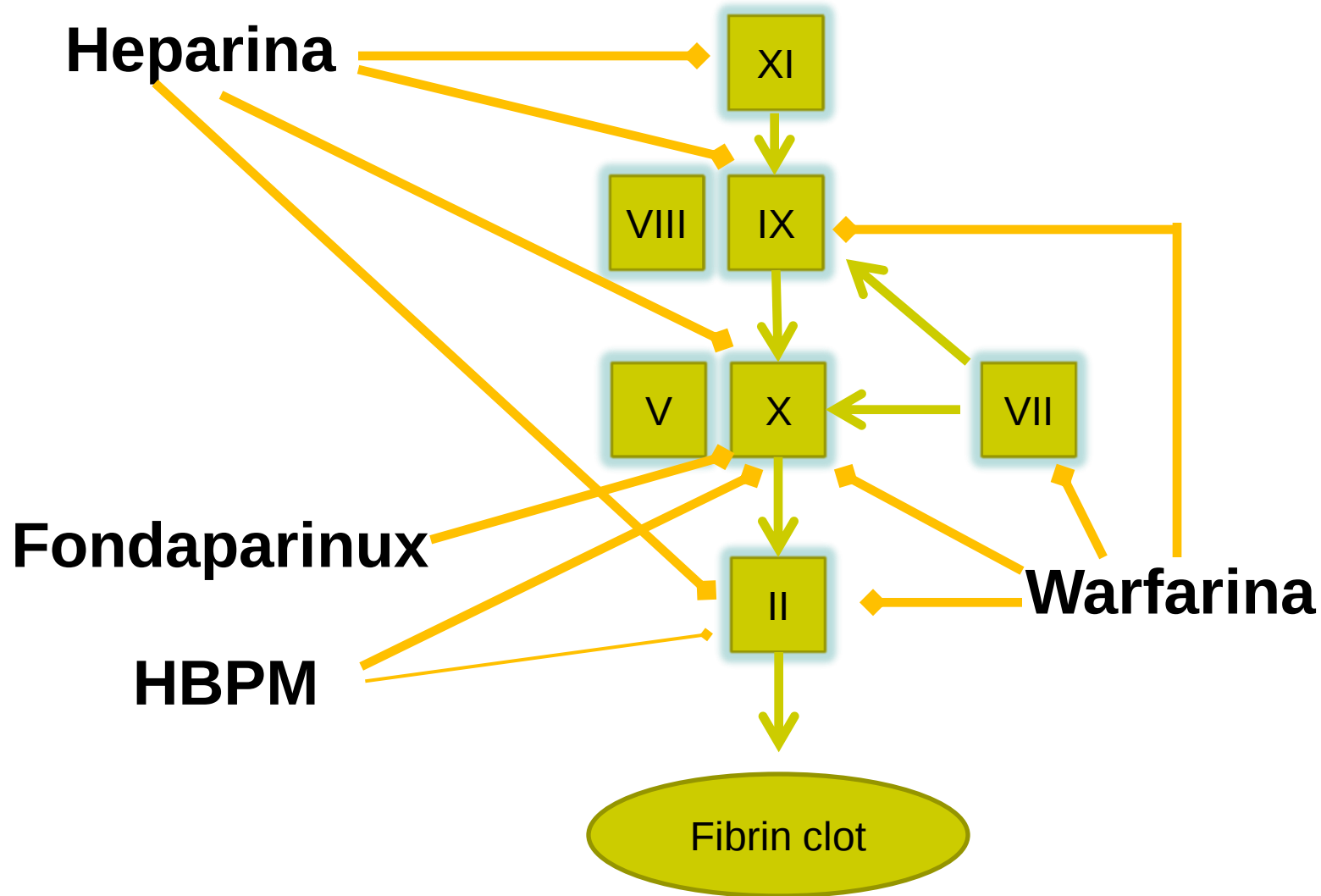
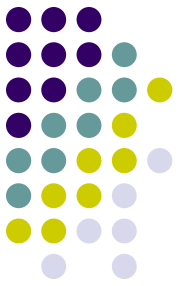
- Antagonista de la vitamina K
- Único anticoagulante oral por décadas
- Estrecho margen terapéutico
- Múltiples interacciones

Nuevos ACO

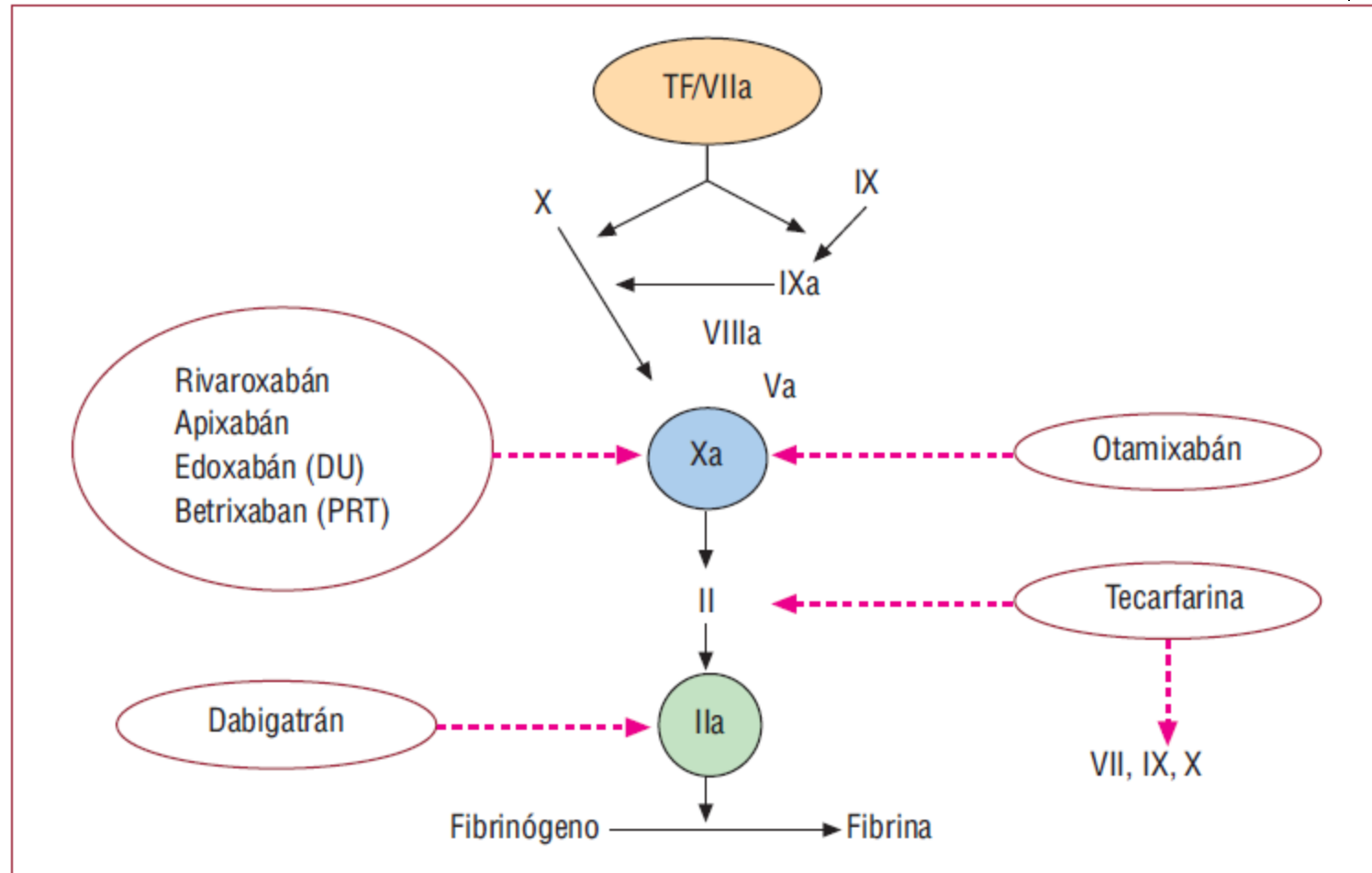
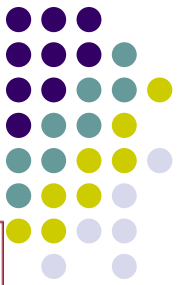
Aprobados

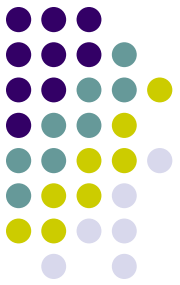
- Dabigatran(Boehringer Ingelheim)
- Rivaroxaban (Bayer)
- Apixaban (Pfizer)

Blancos terapéuticos



Nuevos anticoagulantes orales



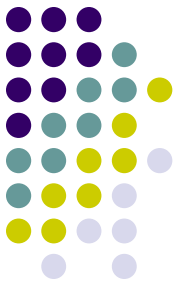


Farmacologia

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Vit K epoxide reductase	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Oral bioavailability	99%	6-7%	60-80%	80%
T _{max}	72-96 h	2 h	2.5-4 h	3 h
Half-life	40 h	14-17 h	5-9 h 9-13 h elderly	8-15 h
Metabolism	Cytochrome P450	80% renal 20% biliary	66% renal 33% biliary	25% renal 75% biliary

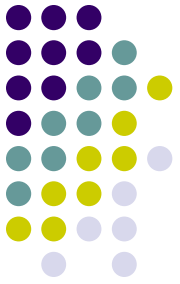


	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Vida media (h)	12-14	5-13	8-15
Metabolismo	Esterasas	Hepático (CYP3A4)	Hepático (CYP3A4)
Eliminación renal (%)	85 30 metabolitos inactivos)	66 (36 sin cambios,	27
Tiempo para inhibición máxima (h)	0,5-2	1-4	1-4
Antídoto	No	No	No
Potenciales interacciones	Inhibidores de la P-gp: Verapamilo: reducir dosis. Dronedarona: evitar. Inductores potentes de la P-gp: evitar.	Inhibidores potentes de la CYP3A4 y P-gp: evitar. Inductores potentes de la CYP3A4 y P-gp: usar con precaución	Inhibidores potentes de la CYP3A4 Y P-gp: evitar. Inductores potentes de la CYP3A4 y P-gp: usar con precaución.

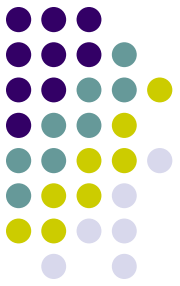


Costo por mes

- Rivaroxaban (20 mg/d) : \$348
- Dabigatran (150 mg bid): \$243
- Warfarina (7.5 mg/d): \$31



Escenarios clínicos



1. Fibrilación auricular



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

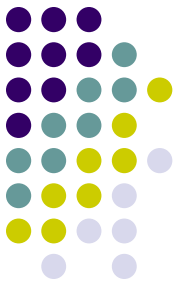
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*



- 18113 pacientes
- Edad promedio 71,4 años
- Dabigatran 110 mg: 1,53% por año
- Dabigatran 150 mg: 1,1%
- Warfarina INR 2-3 : 1,69%
- Dabigatran 110 mg vs warfarina
RR 0,91 (0,74-1,1): no es inferior
- Dabigatran 150 mg vs warfarina
RR: 0,66 (0,53 – 0,82) NNT: 200



Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
							Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr						
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit out- come‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

Sangrado intracraneal NND: 227 para 150 mg ; 196 comparado con 110 mg
Sangrado mayor NND: Comparado con dabigatran 1694 pacientes.



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

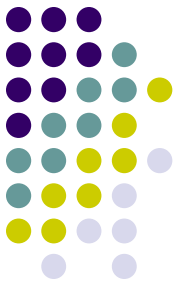
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*



- 14264 pacientes
- Punto final: ACV o embolismo sistémico
- Promedio de edad: 73 años
 - Rivaroxaban 1,7% año
 - Warfarina 2,2% año
 - RR: 0,76 (0,66 – 0,96) para no inferioridad

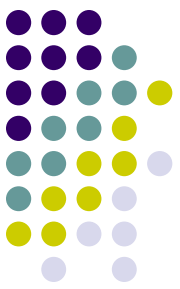


Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

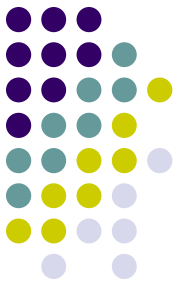
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gerales, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*



- 18201 pacientes
- Apixaban 5 mg BID
- Promedio de edad 70 años
- Punto final primario ACV isquémico – hemorrágico , embolismo sistémico

Apixaban 1,27% por año

Warfarina 1,6% por año

HR: 0,79 (0,66-0,95)

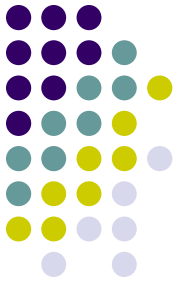
NNT: 303



Table 3. Bleeding Outcomes and Net Clinical Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N = 9088)		Warfarin Group (N = 9052)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>		
Primary safety outcome: ISTH major bleeding†	327	2.13	462	3.09	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
Intracranial	52	0.33	122	0.80	0.42 (0.30–0.58)	<0.001
Other location	275	1.79	340	2.27	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Gastrointestinal	105	0.76	119	0.86	0.89 (0.70–1.15)	0.37

- NND:104 para sangrado mayor
- NND: 212 para un sangrado intracraneal



EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS NUEVOS ACO?



RESEARCH

Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis

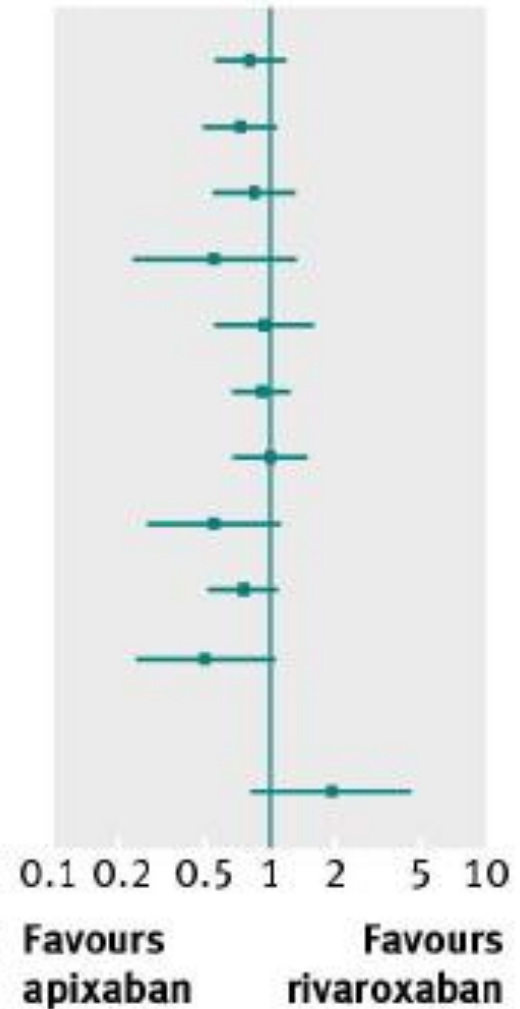


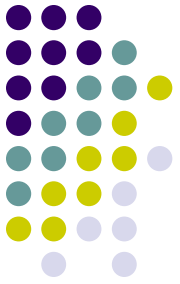
Dabigatran 150 mg v rivaroxaban

Stroke or systemic embolism
Stroke
Ischaemic or uncertain type of stroke
Haemorrhagic stroke
Disabling or fatal stroke
Death from any cause
Death from vascular causes
Myocardial infarction
ISTH major bleeding
Intracranial bleeding
Gastrointestinal bleeding
Other location bleeding

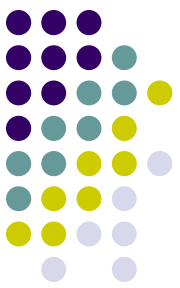


Apixaban v rivaroxaban





- **2. TEV**

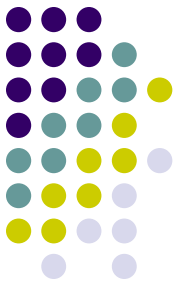


The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*



- Estudio de no inferioridad
- 1274 pacientes con dabigatran
- 1265 pacientes con warfarina
- Tromboembolismo venoso recurrente a 6 meses : HR 1,1 (0,65 -1,84)

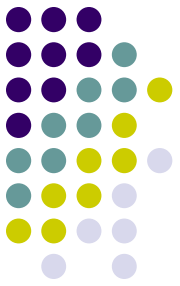


ORIGINAL ARTICLE

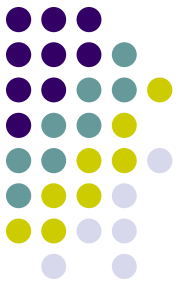
Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators*

- TEV recorrente sintomático
- HR: 1,12 (0,75-1,68)

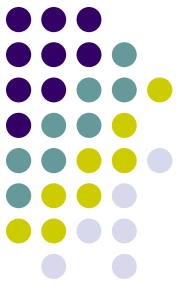


- **3. prótesis valvular**

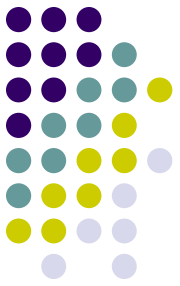


Prótesis valvular mecánica

- Los nuevos ACO no pueden ser recomendados
- Solo estudios con dabigatran suspendidos tempranamente por exceso de complicaciones trombóticas
- FDA consideran contraindicación para su uso.

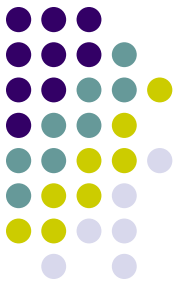


- **4. TEV Asociado a cáncer**

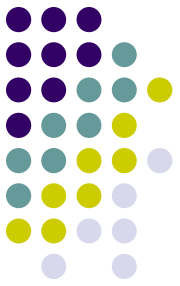


Enfermedad TEV asociada a cáncer

- Pequeño número de paciente y solo comparados contra warfarina
- En el momento no pueden ser recomendados en esta entidad



- **5. Síndrome coronario agudo**



ACUTE CORONARY SYNDROMES

New anticoagulant agents in acute coronary syndromes

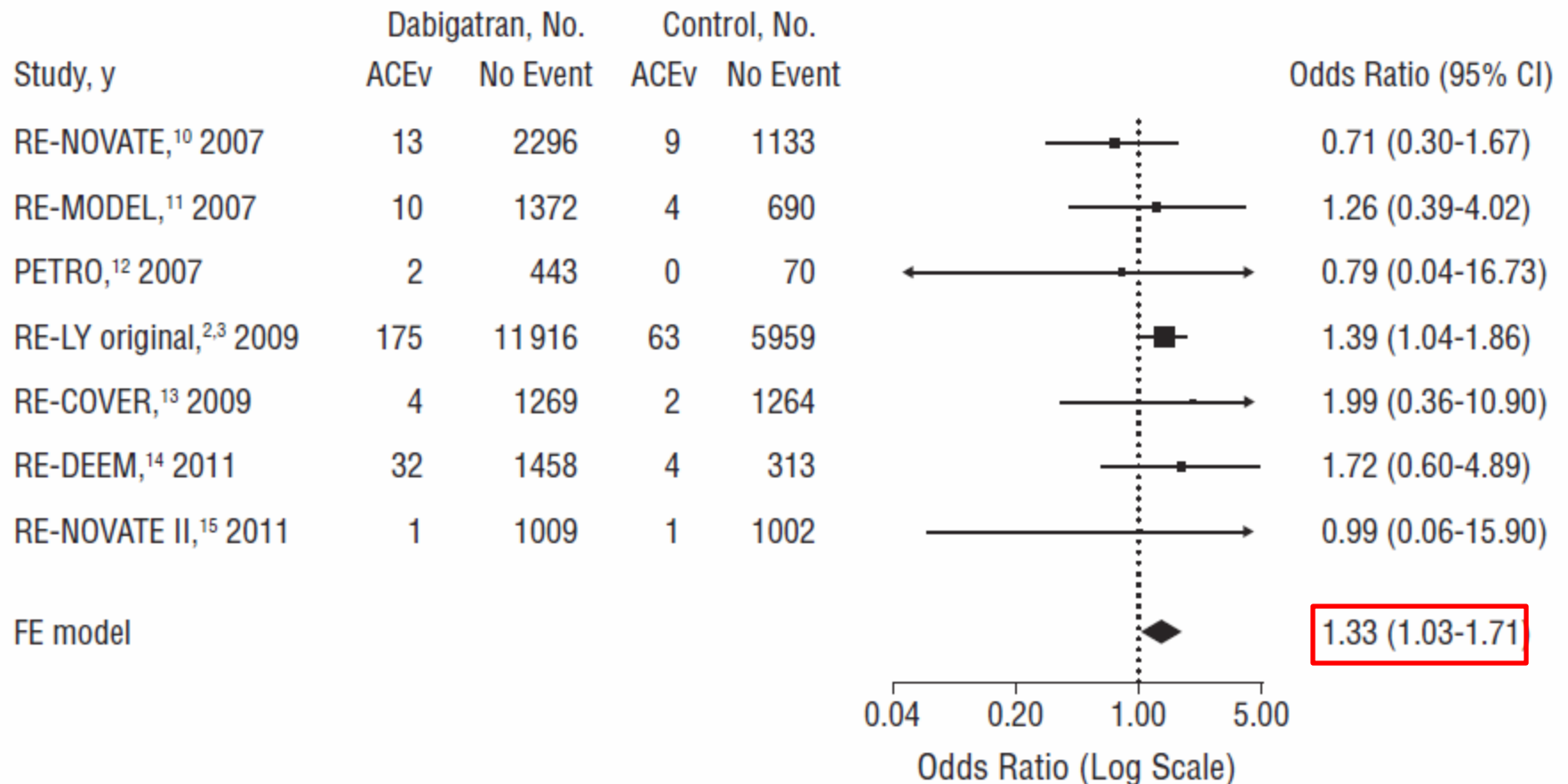


Thomas Höchtel,¹ Serdar Farhan,¹ Johann Wojta,² Kurt Huber¹

Heart 2011 97: 244-252

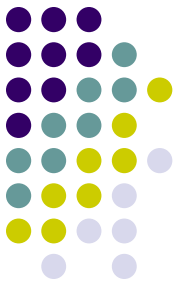
doi: 10.1136/hrt.2009.184333

DABIGATRAN Y RIESGO CORONARIO

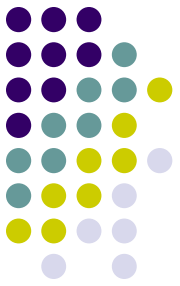


←Risk lower with dabigatran Risk higher with dabigatran→

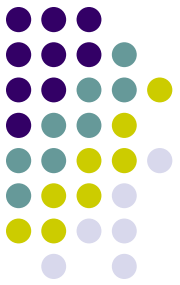
RIBAROXABAN ATLAS ACS TIMI 46



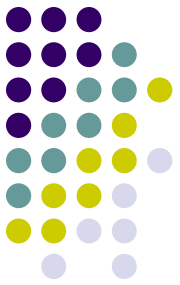
- n= 3491 ptes SCAST y SCANST estabilizados con tto estándar durante 1 a 7 días.
- Aleatorizados a tto con Rivaroxaban oral (a dif dosis y pautas) Vs placebo / 6m
- Se agruparon 2 estratos según tomasen aspirina solo o aspirina mas clopidogrel.
- R= Dosis ↑ rivaroxaban (de 20 mg al día) > tasas de hemorragia.
- No con dosis ½ o ↓ de rivaroxaban.
- No hubo evidencia de hepatotoxicidad.



- **6. Anticoagulación en ancianos**

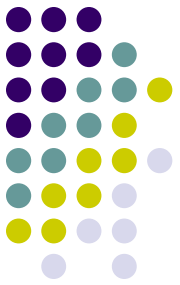


- Solo 35% de los mayores de 85 años sin contraindicaciones recibe anticoagulación
- Pocos pacientes en población muy mayor
- Asociada a 5 veces incremento riesgo de ECV, 2 veces incremento riesgo de mortalidad, incremento de deterioro cognitivo
- Riesgo de ECV aumenta con la edad
 - 1,5% en 50-59 años a 23% en 80-89 años.



Fibrilación auricular.

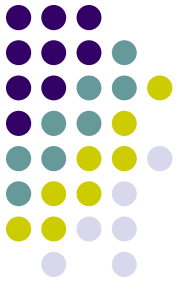
- Estudio BAFTA soporta el uso de warfarina en pacientes ancianos con FA
 - Iniciar con dosis bajas (2mg/día)
 - Ajustar de acuerdo a INR (2-3)
- No evidencia fuerte para uso de dabigatran en > 75 años
- Rivaroxaban estudiado en ROCKET-AF en 3526 pacientes > 78 años soporta el uso de rivaroxaban en esta población.



Fibrilación auricular.

Apixaban

- ARISTOTLE 31% de pacientes >75 años (5642 pacientes)
- AVERROES 1897 pacientes ≥ 75 años
- Estos estudios soportan el uso de apixaban en pacientes ancianos
- Tener en cuenta en > 80 años usar dosis de 2,5mg cada 12 horas.



Conclusiones

CONCLUSIONES



Paciente anticoagulado con warfarina – en rangos adecuados : No hay beneficio de cambio a nuevos ACO



Síndrome coronario

El uso de dabigatran evidencia de riesgo de síndrome coronario agudo e IAM



Pacientes con mala adherencia a warfarina:
No son candidatos a dabigatran ni a rivaroxaban



Warfarina es de elección en pacientes con función renal reducida (menos de 30 ml/min)

CONCLUSIONES



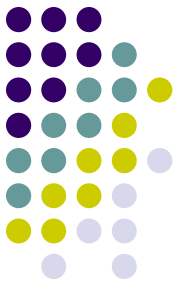
Pacientes con historia de sangrado GTI:
no son candidatos a dabigatran o
rivaroxaban por la falta de antídoto



Pacientes con pobre control con
warfarina no explicado:
Pueden ser candidatos a nuevos ACO



Pacientes con pobre nivel de INR por
interacciones inevitables:
Pueden ser candidatos a nuevos ACO



«Los médicos buenos tratan las enfermedades;
los médicos excelentes tratan a los pacientes
que tienen enfermedades»

William Osler (1849-1919)