

XXXVI

**CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN
SOCIEDAD EXTREMEÑA DE CARDIOLOGÍA**

Almendralejo. BADAJOZ
8 y 9 de abril de 2016

Sede:
Servicios Centrales de Cajalmendralejo

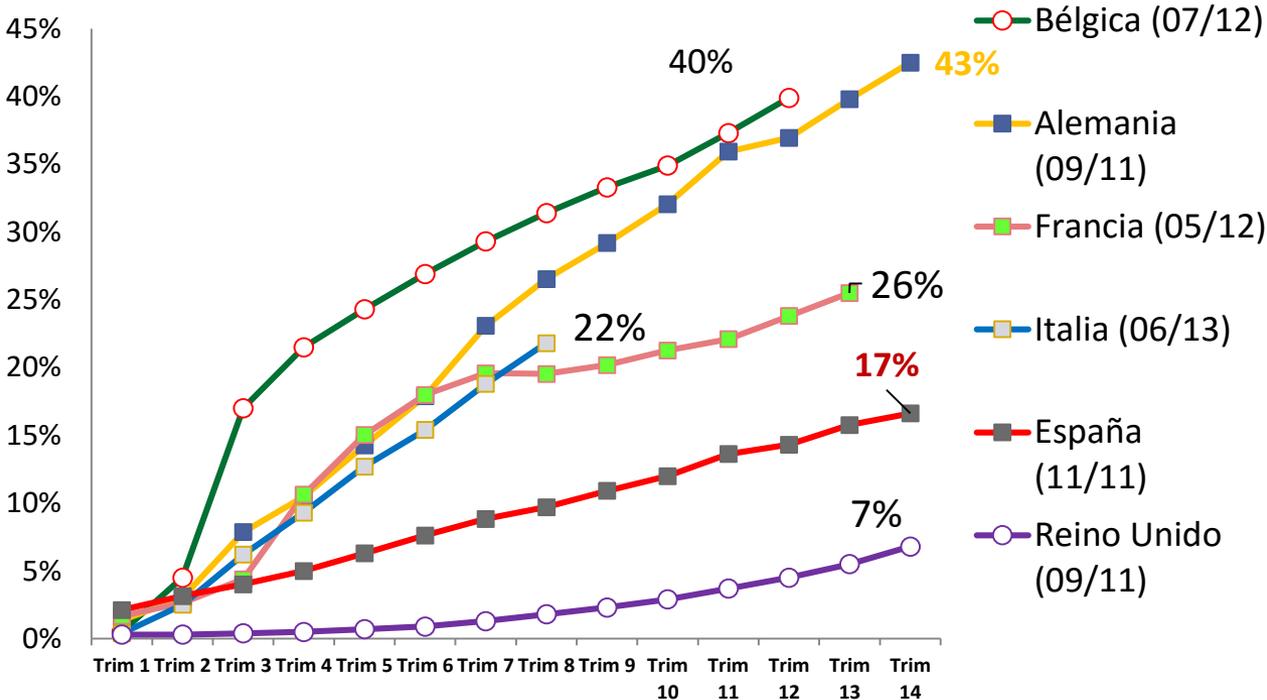


**ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO
DE LOS ANTICOAGULANTES
ORALES DIRECTOS**

Vanessa Roldán
Universidad de Murcia

Penetración de los ACODs por país desde lanzamiento

No news is bad news?



Si no actúas como piensas, vas a terminar pensando como actúas

Blaise Pascal, 1623-1662

ALGO NO SE USA POR.....

FACTORES
EXTERNOS

FACTORES
INTERNOS

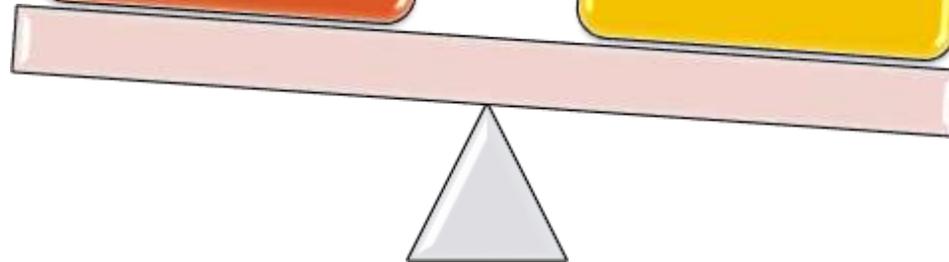
No me dejan

No me toca

No se conoce

No se cree

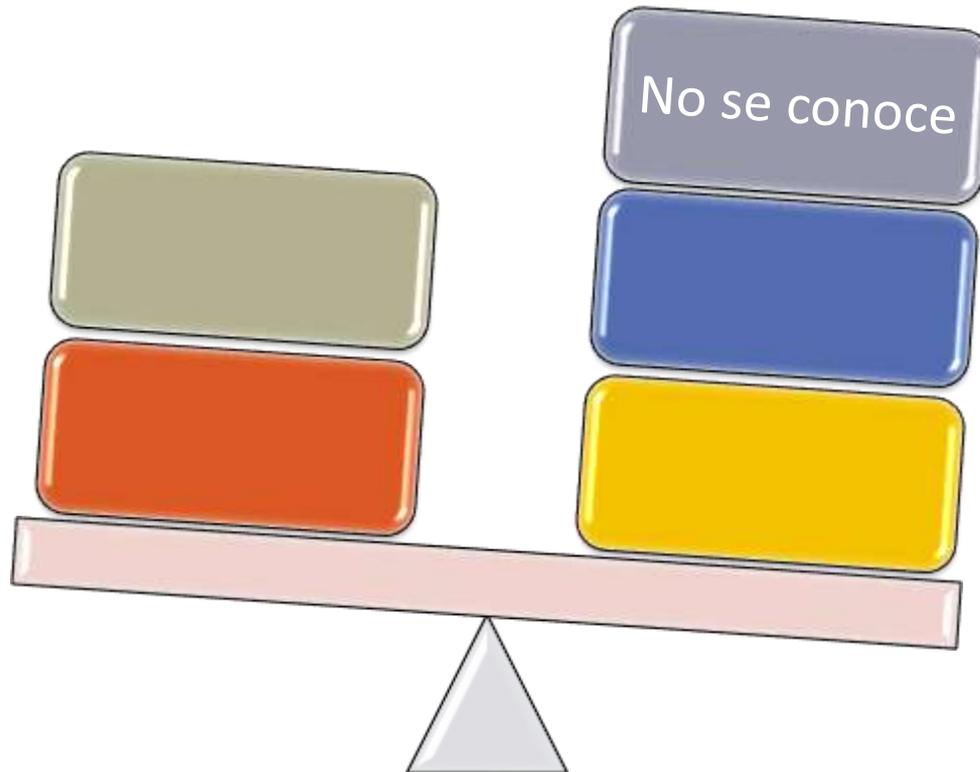
No se maneja



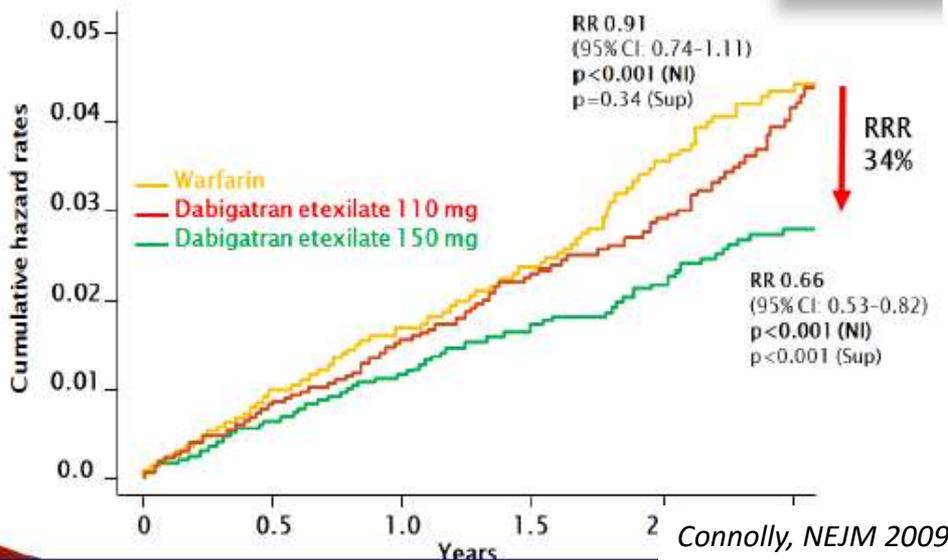
ALGO NO SE USA POR.....

FACTORES
EXTERNOS

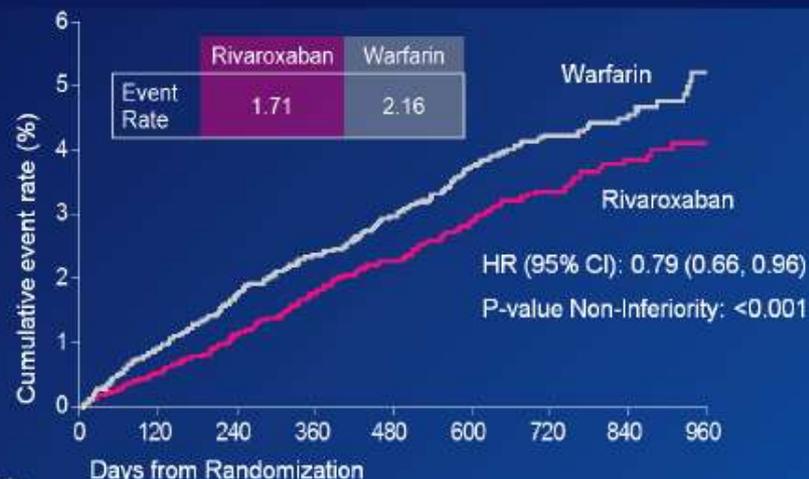
FACTORES
INTERNOS



RE-LY - 1y endpoint Stroke



Primary Efficacy Outcome Stroke and non-CNS Embolism



No. at risk:

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

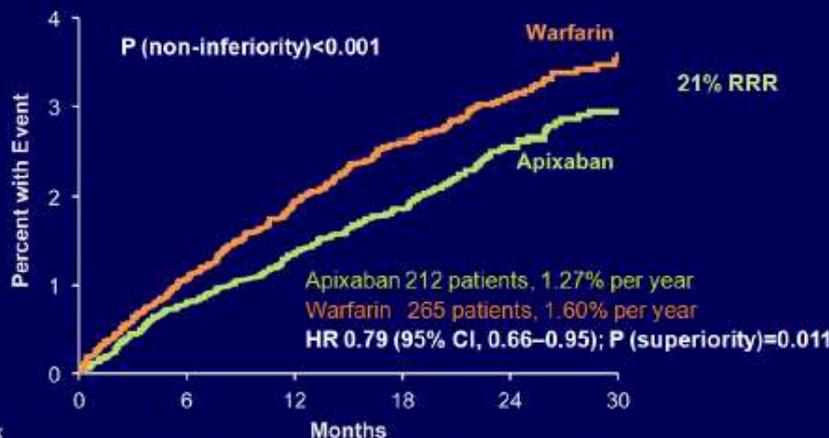
Event Rates are per 100 patient-years
 Based on Protocol Compliant on Treatment Population

Patel, NEJM 2011



Primary Outcome

Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism

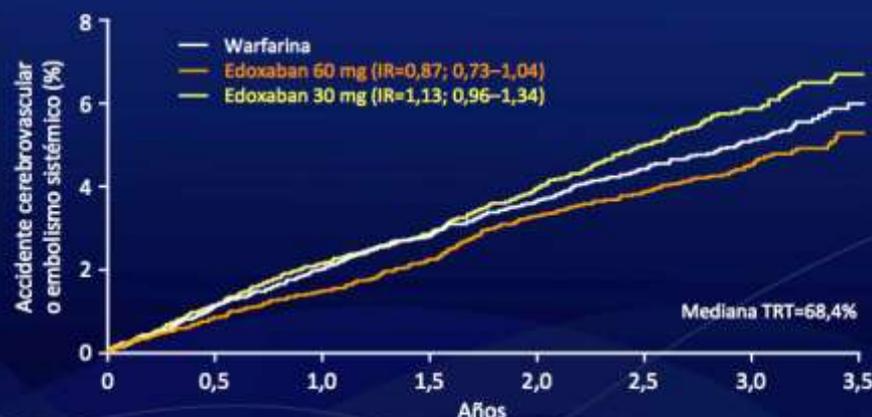


No. at Risk						
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Granger, NEJM 2011



Kaplan-Meier del endpoint primario de eficacia para la población ITT

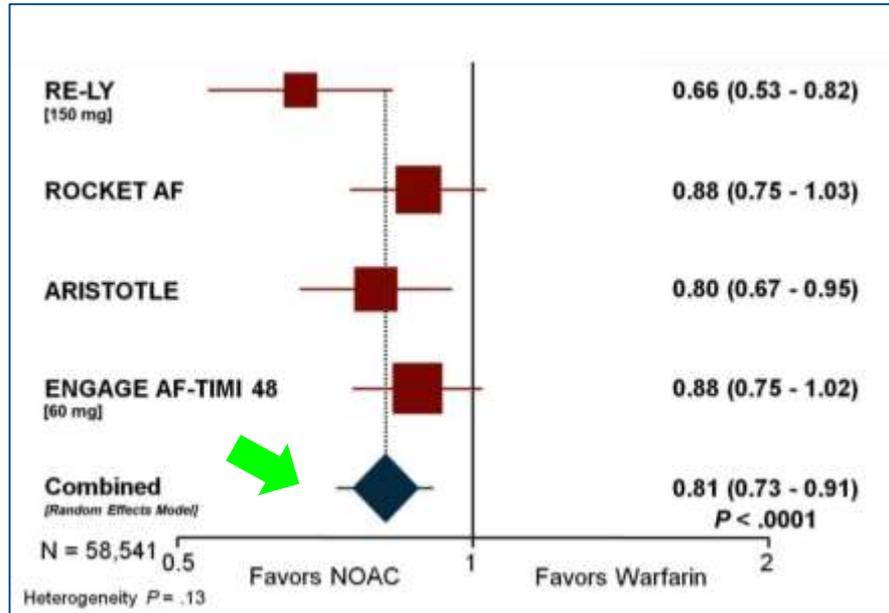


Nº en riesgo									
Warfarina	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536	
Edoxaban (60)	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551	
Edoxaban (30)	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534	

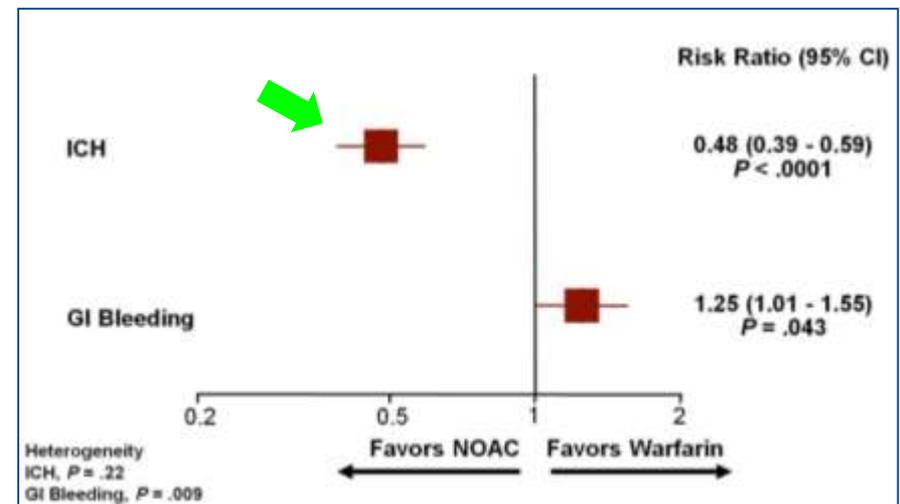
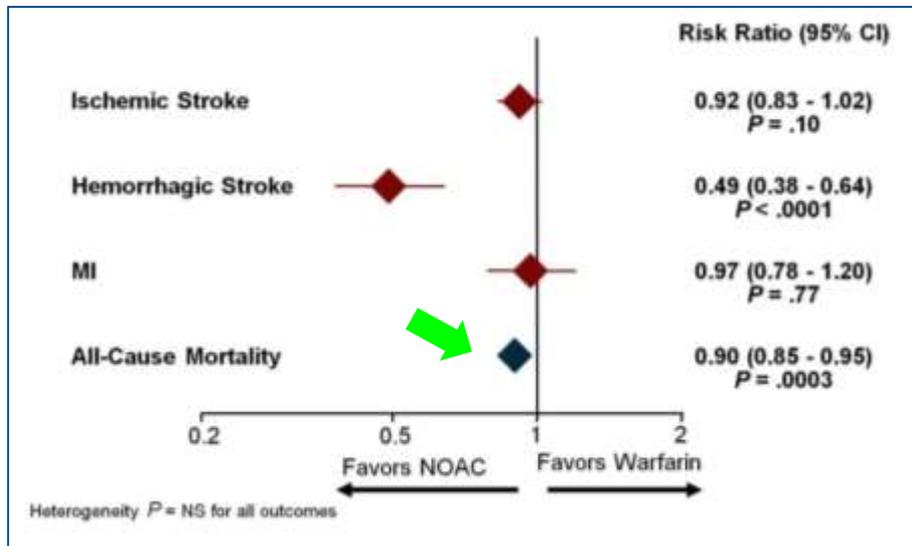
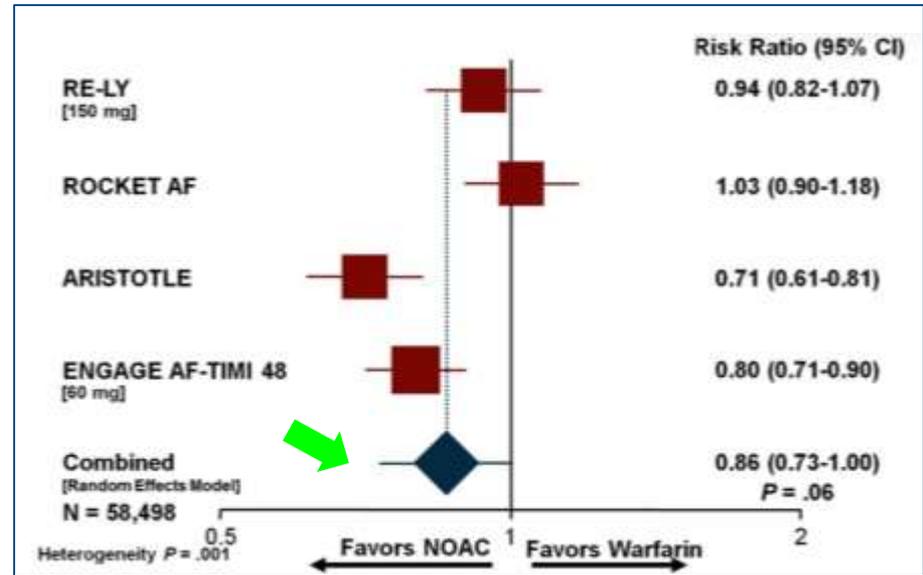
Giugliano et al. N Engl J Med 2013; publicación en línea previa a la Impresión

ENSAYOS PIVOTALES. RESULTADOS

EFICACIA



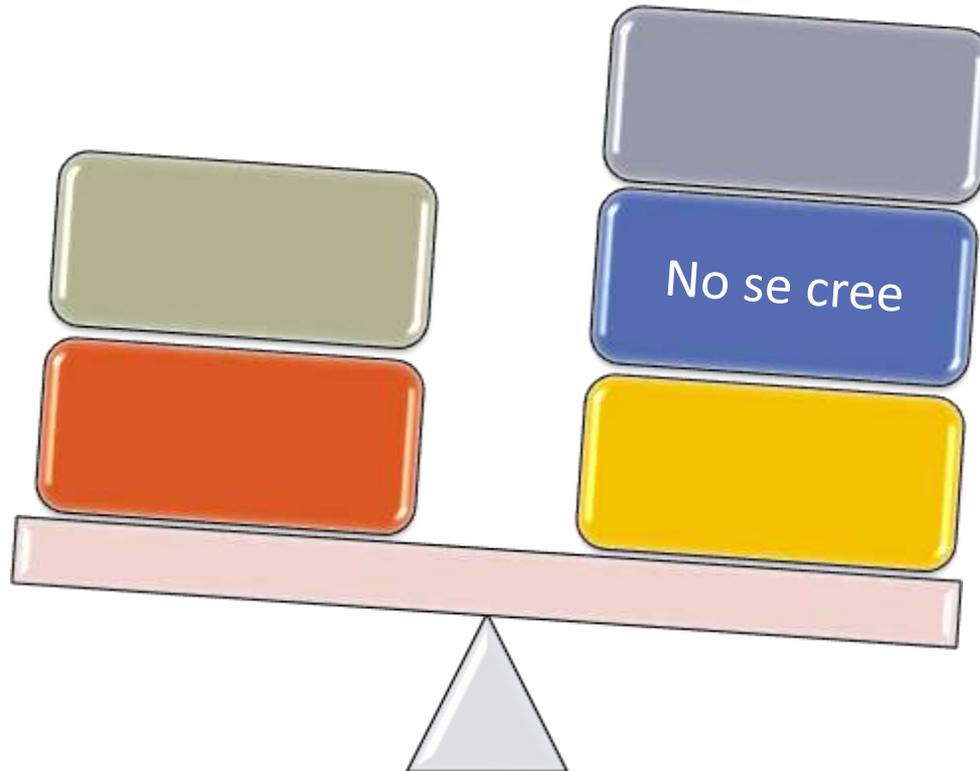
SEGURIDAD



ALGO NO SE USA POR.....

FACTORES
EXTERNOS

FACTORES
INTERNOS



Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based

Marcel Levi, G. Kees Hovingh, Suzanne C. Cannegieter, Marinus Vermeulen, Harry R. Büller and Frits R. Rosendaal



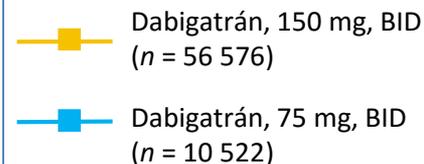
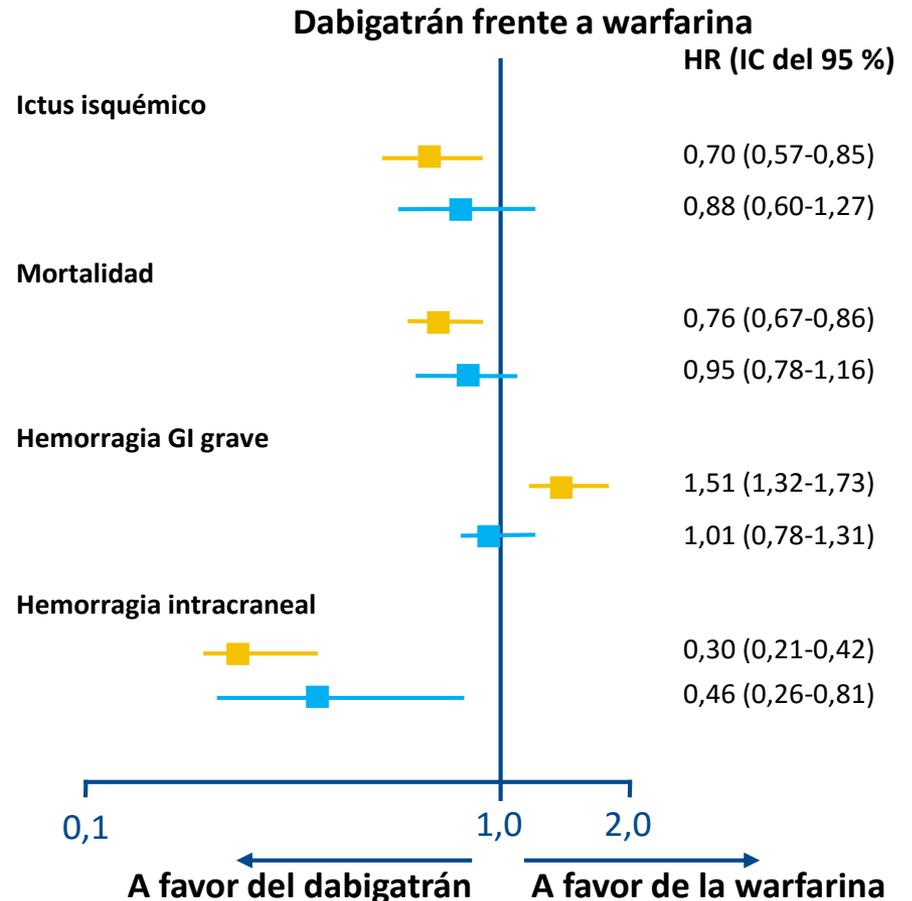
El riesgo de hemorragia se incrementa 3 veces en caso de criterios de exclusión

	All patients with bleeding, cases	All patients without bleeding, controls	OR (95% CI)
n	993	993	—
No exclusion criteria	597 (59.6%)	764 (76.9%)	—
1 exclusion criterion	205 (20.6%)	123 (12.4%)	2.9 (2.2-3.9)
2 exclusion criteria	174 (17.5%)	102 (10.3%)	3.8 (2.7-5.2)
More than 2 exclusion criteria	17 (1.7%)	4 (0.4%)	14.9 (4.7-46)

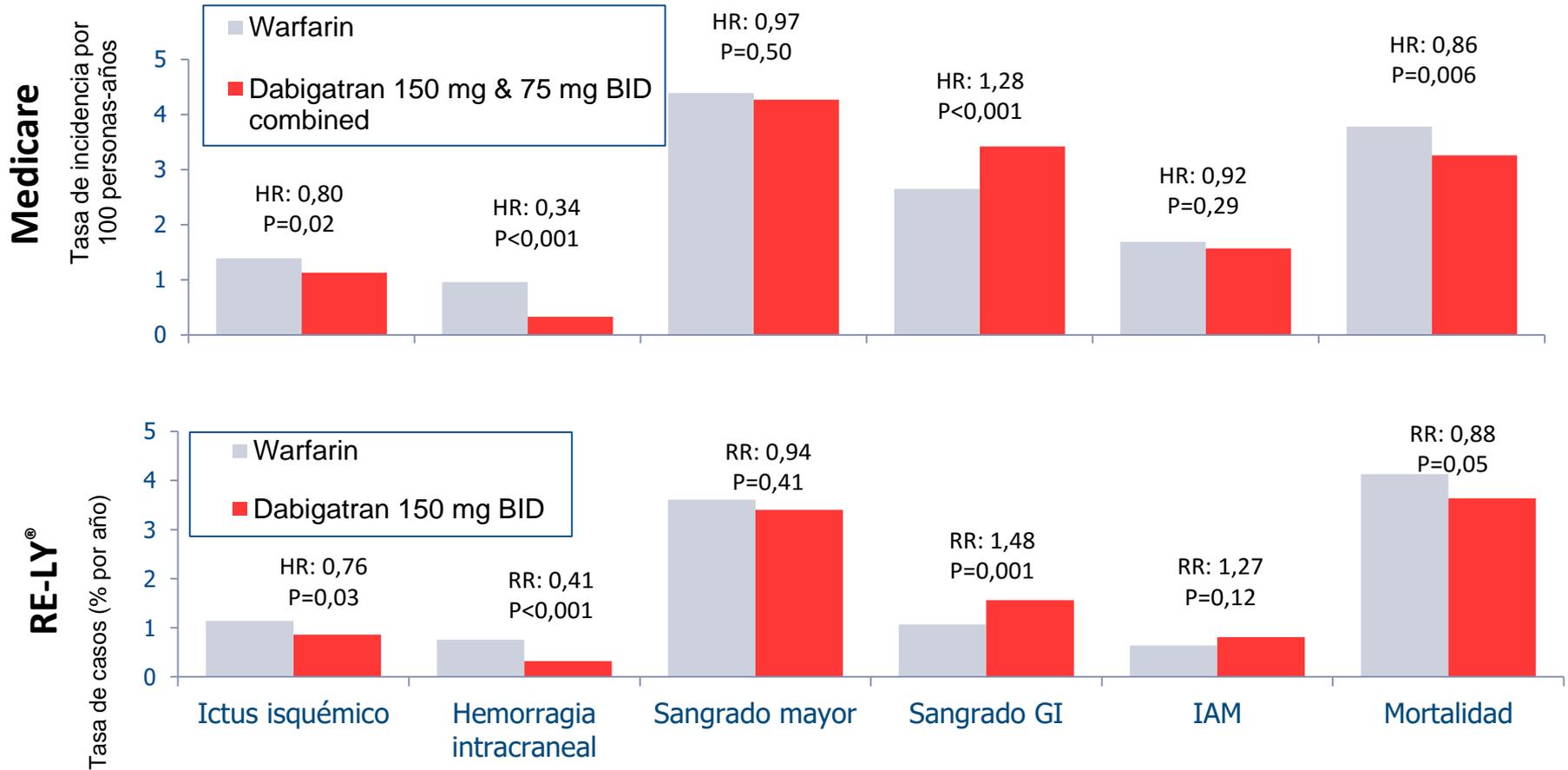
Factores de riesgo para sangrado: edad avanzada, diabetes, HTA incontrolada, insuficiencia renal, hepatopatía, historia previa de sangrado

Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation

- >134 000 nuevos usuarios (tratamiento anticoagulante oral *naïve*) de dabigatrán o warfarina
- Todos con diagnóstico reciente de FANV
- Todos de edad ≥ 65 años. $\approx 30\%$ CHADS₂ ≥ 3
- 37 500 personas-años de seguimiento
- Se hicieron ajustes para las variables de confusión



DATOS VIDA REAL (MEDICARE) VS DATOS PIVOTAL (RE-LY)

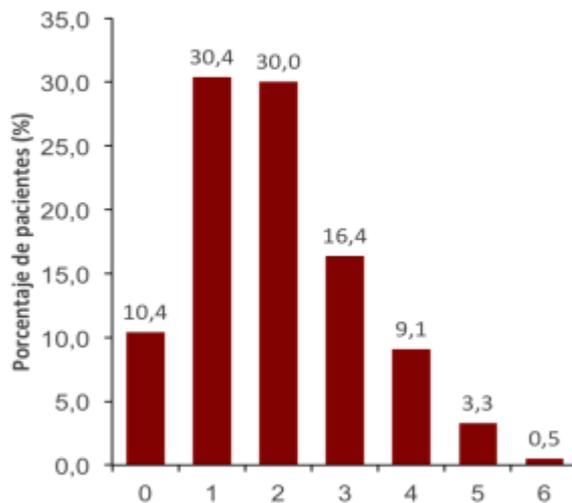


Connolly, NEJM 2009
Graham, Circulation 2015

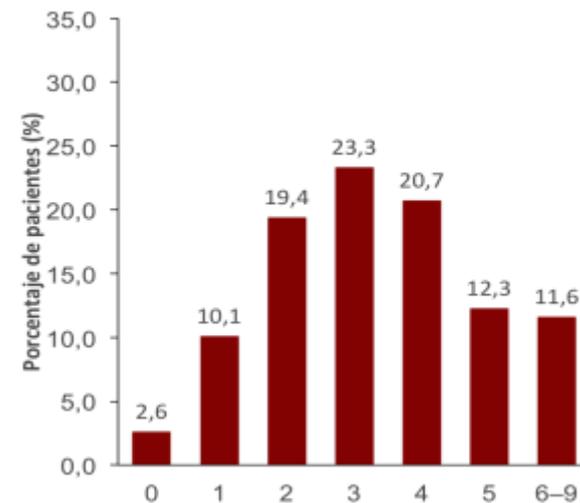
- Estudio observacional de cohorte única
- Estudio de seguridad post-autorización

Camm, EHJ 2015

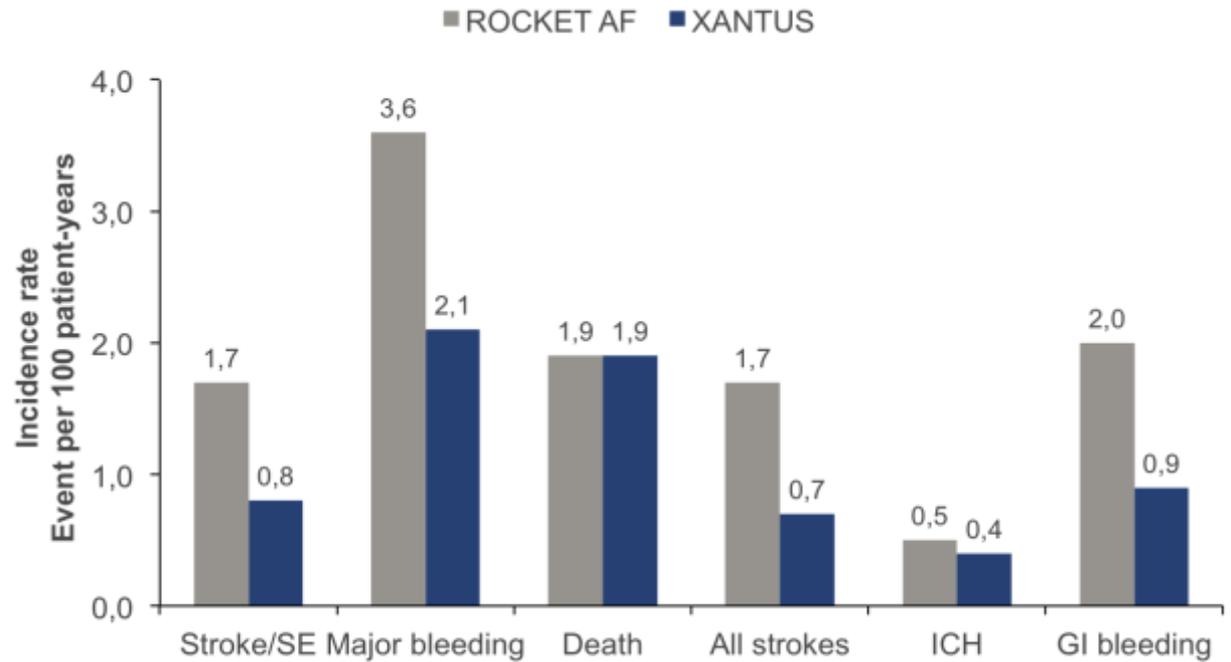
Puntuación CHADS₂ = 2,0 ± 1,3



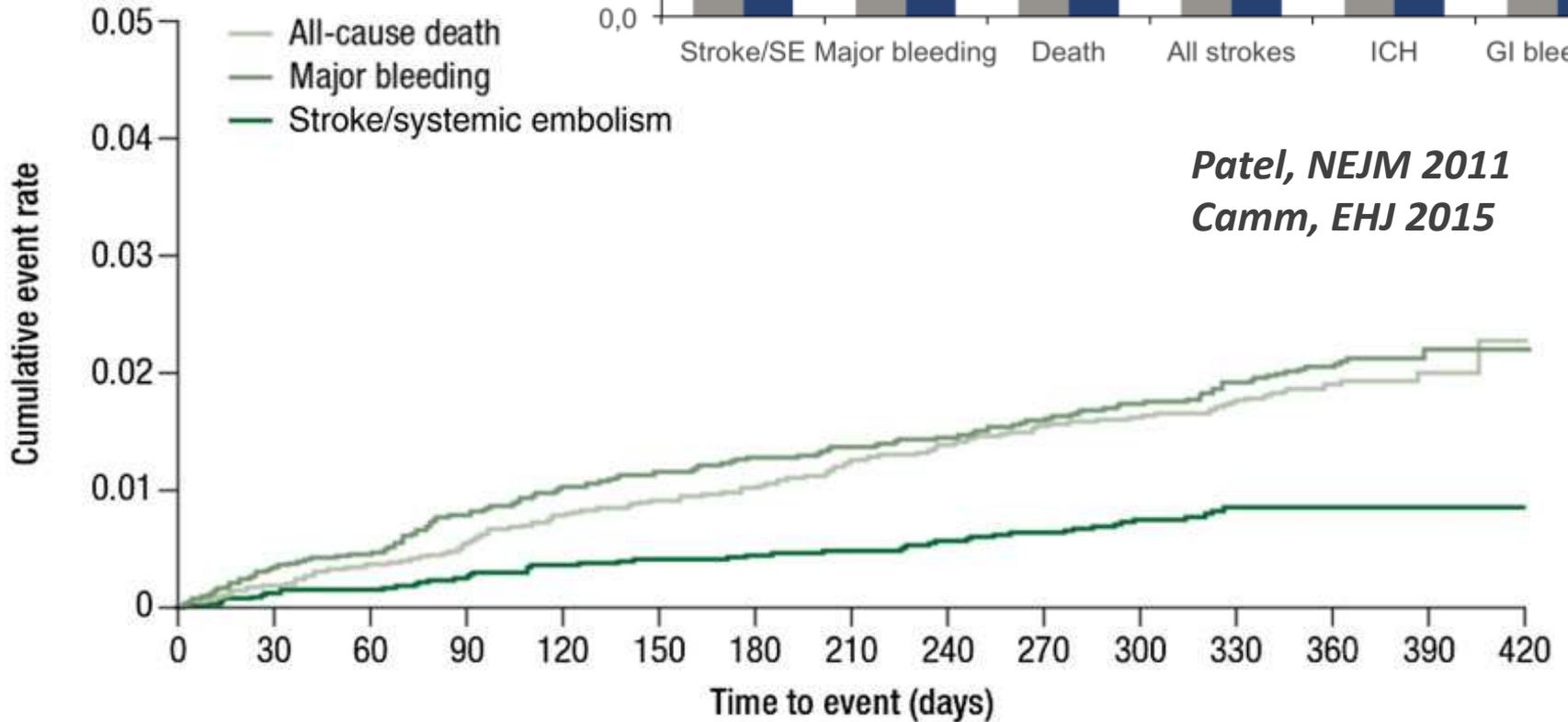
Puntuación CHA₂DS₂-VASc = 3,4 ± 1,7



CHADS ₂	
ROCKET AF	3.5
XANTUS	2.0

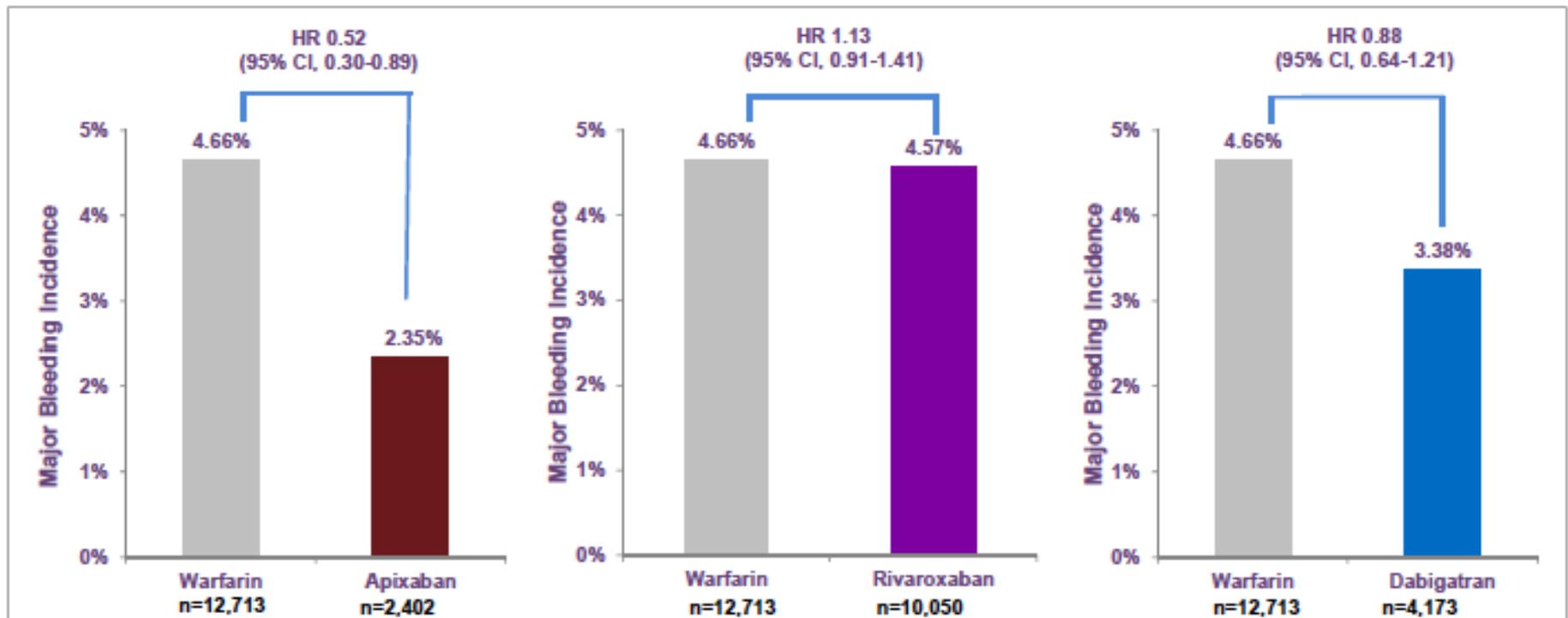


A



Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin

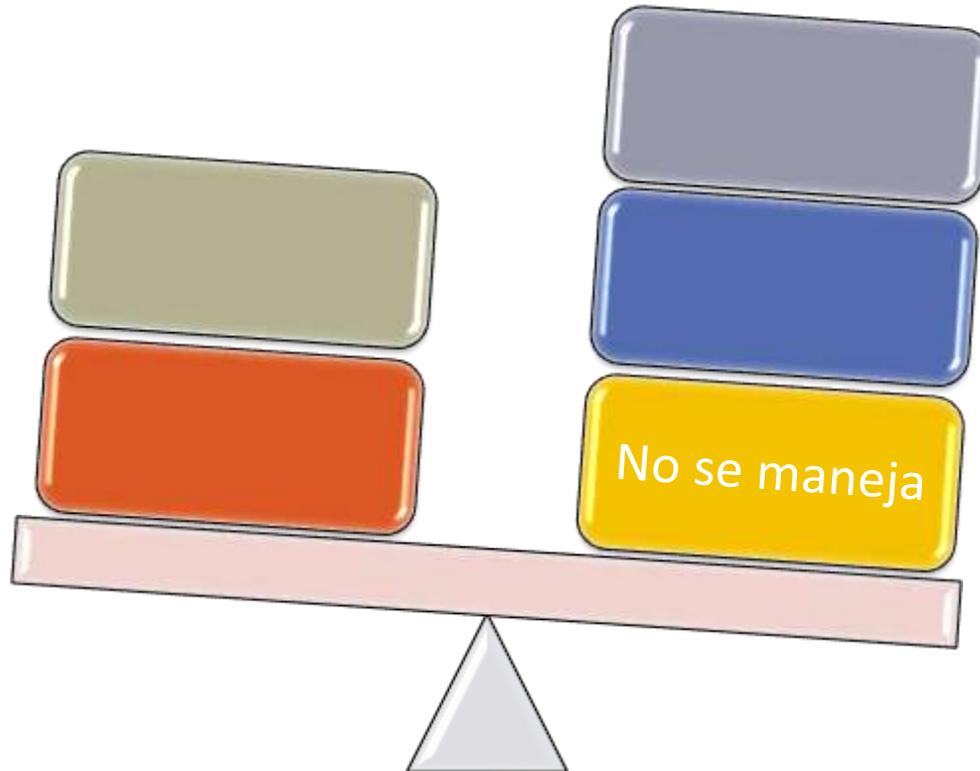
Figure 3. Incidence Rates of Major Bleeding (Inpatient Bleeding per 100 person-year) and Adjusted Hazard Ratios for Anticoagulant Initiation – Apixaban, Rivaroxaban, and Dabigatran Compared to Warfarin*



ALGO NO SE USA POR.....

FACTORES
EXTERNOS

FACTORES
INTERNOS



Novel antithrombotic agents 3



Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation:
current status, special situations, and unmet needs

LANCET

Freek W A Verheugt, Christopher B Granger

Practical Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation



2015

JACC

Richard J. Kovacs, MD,* Greg C. Flaker, MD,† Sherry J. Saxonhouse, MD,† John U. Doherty, MD,§
Kim K. Birtcher, PHARM D, MS,|| Adam Cuker, MD, MS,¶ Bruce L. Davidson, MD, MPH,# Robert P. Giugliano, MD, SM,**
Christopher B. Granger, MD,†† Amir K. Jaffer, MD, MBA,‡‡ Bella H. Mehta, PHARM D,§§ Edith Nutescu, PHARM D, MS,|||
Kim A. Williams, MD††

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

EUROPACE

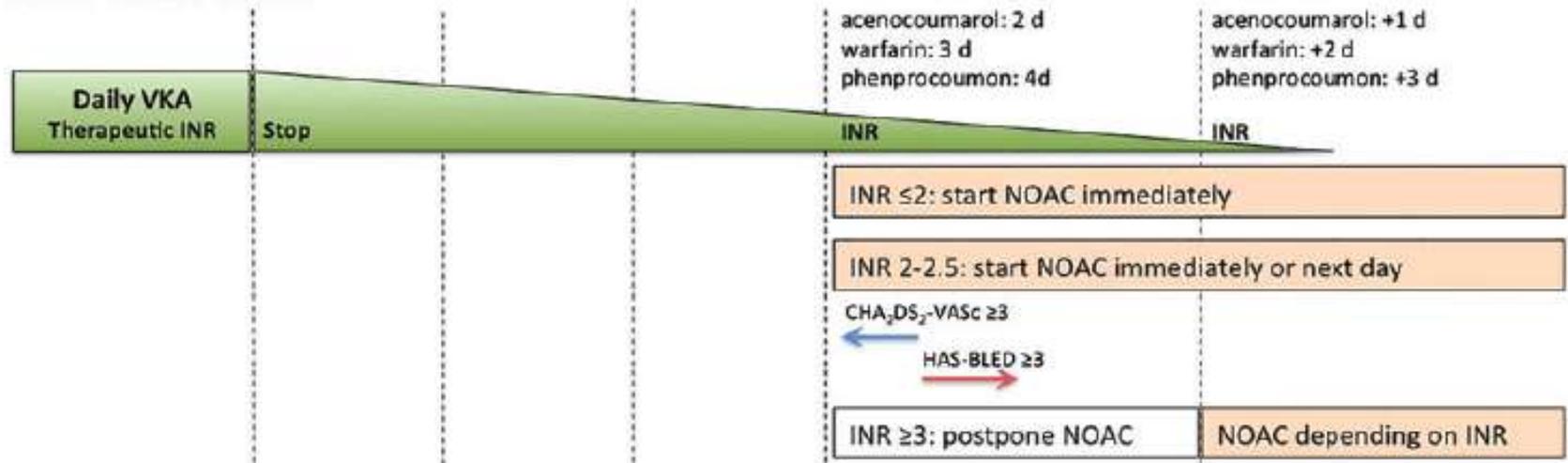
Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴,
Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve²,
A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

Prevention

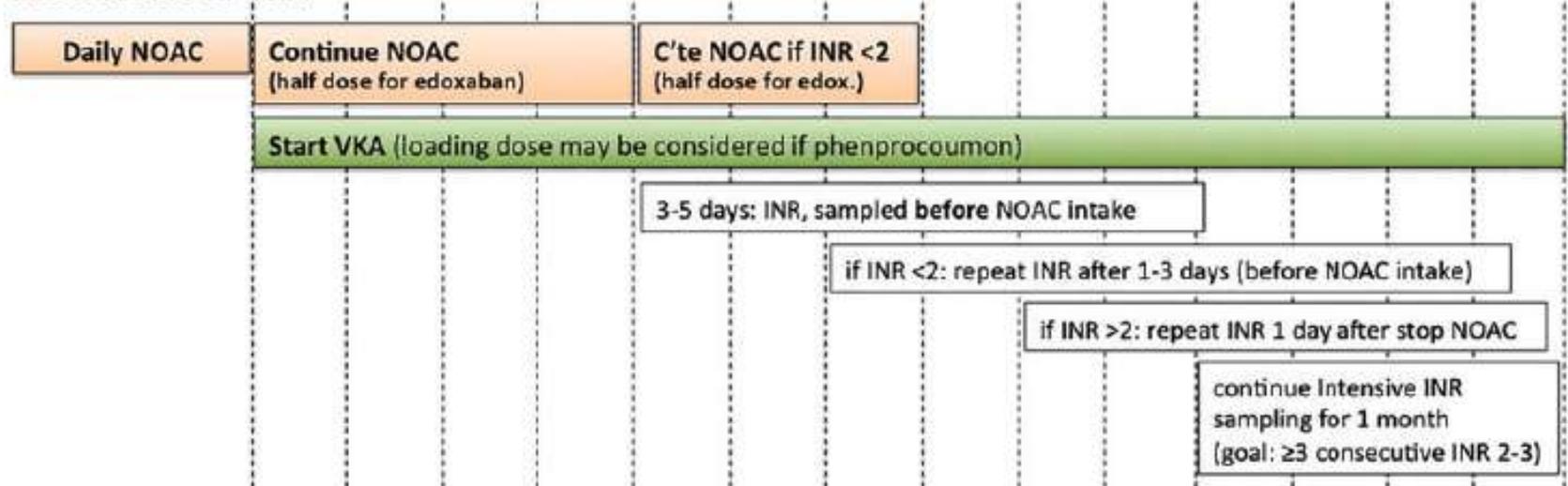
Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hans-Christoph Diener^{1*}, James Aisenberg², Jack Ansell³, Dan Atar⁴,
Günter Breithardt⁵, John Eikelboom⁶, Michael D. Ezekowitz^{7,8,9},
Christopher B. Granger¹⁰, Jonathan L. Halperin¹¹, Stefan H. Hohnloser¹²,
Elaine M. Hylek¹³, Paulus Kirchhof^{14,15}, Deirdre A. Lane¹⁶, Freek W.A. Verheugt¹⁷,
Roland Veltkamp¹⁸, and Gregory Y.H. Lip^{19,20}**

From VKA to NOAC



From NOAC to VKA



Intervenciones que no requieren habitualmente suspender el tratamiento anticoagulante

Intervenciones dentales

Extracción de 1-3 piezas

Cirugía periodontal

Implantes

Incisión de abscesos

Cataratas con anestesia tópica

Endoscopia sin intervención

Cirugías superficiales (fundamentalmente dermatológicas)

Realizar entre las 18-24 de la última toma del fármaco

Evitar siempre 6 h post-ingesta del mismo

Reiniciar 6-8 horas después

Intervenciones de bajo/moderado riesgo hemorrágico

Endoscopia con biopsia

Biopsia de próstata o de vejiga

Estudio electrofisiológico o ablación por radiofrecuencia

Angiografía

Implantación marcapasos u otros dispositivos cardiacos

Intervenciones de alto riesgo hemorrágico

Anestesia epidural, espinal o punción lumbar

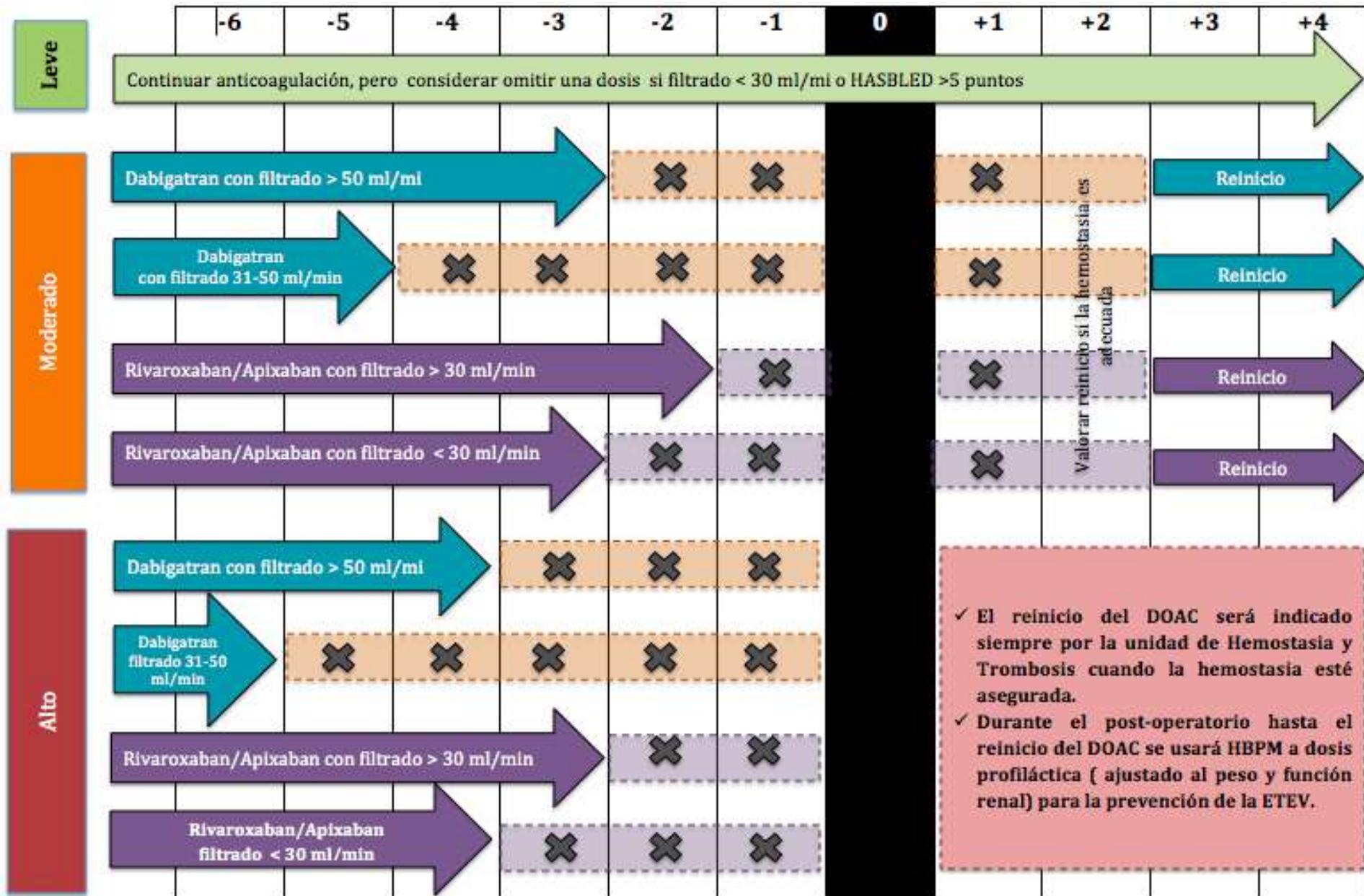
Cirugía torácica o abdominal

Cirugía traumatológica mayor

Biopsia de hígado o de riñón

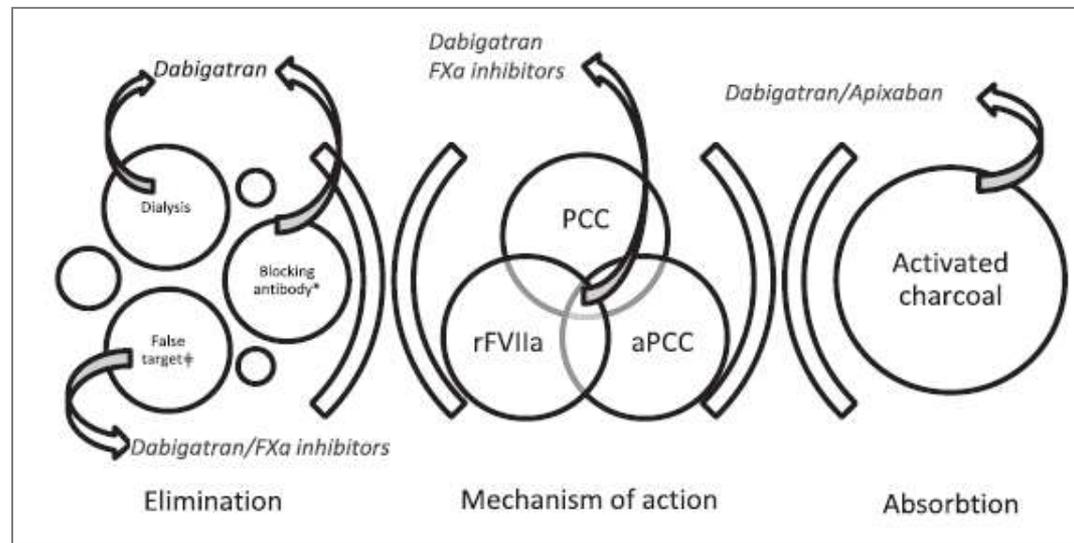
Resección transureteral de próstata

Heidbuchel, Europace 2013



Adaptado de Weitz, T&H 2015, cortesía Dra. Santamaría

ESTRATEGIAS DE REVERSIÓN



Crowther, ATVB 2015

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Reducción absorción: carbón activado	✓	✗	?	?
Retirada circulación: hemodiálisis	✓	✗	?	?
Aumento excreción: fluidos/diuréticos	✓	Puede ser útil	Puede ser útil	Puede ser útil
Inactivación del fármaco: antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa		
Aumento diana: PCC/aPCC	Larga experiencia con AVK. Se ha reportado utilidad en ACODS			
Generación trombina: rFVIIa	NO SE RECOMIENDA			

4"R"

Paso 1
REVISAR



- Parar el tratamiento anticoagulante
- Hora última dosis
- Revisar la presencia de otros fármacos que puedan incrementar el efecto anticoagulante
- Comorbilidades
- Analítica
- Mantener hemodinamia/transfundir
- Identificar origen sangrado



Paso 2
RETIRAR



- Lavado gástrico
- Carbón activo
- Hemodiálisis



Paso 3
REPARAR



- Cirugía
- Endoscopia



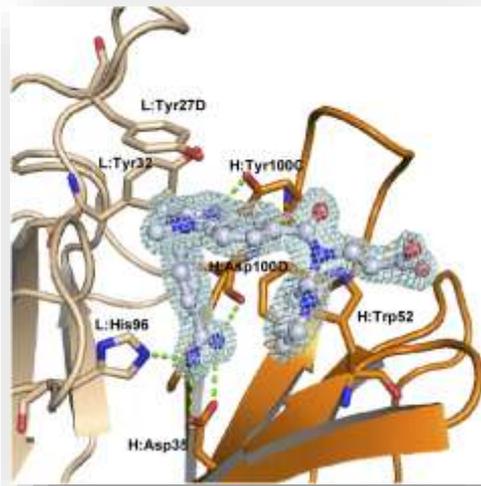
Paso 4
REVERTIR



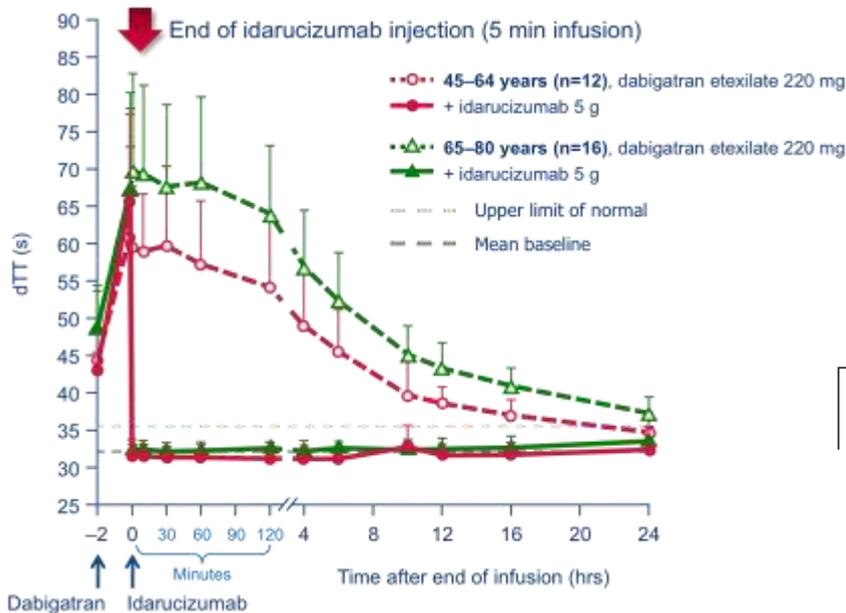
- Complejo protrombínico
- Idarucizumab
- Transfusión de plaquetas (si tratamiento antiagregante concomitante)

Kovacs, JACC 2015

IDARUCIZUMAB



- + Idarucizumab es un fragmento Fab humanizado. El residuo Benzamidina de dabigatrán se inserta en una cavidad formada entre la cadena pesada y ligera del fragmento Fab
- + Dicha interacción es similar al bloqueo de la trombina por parte de dabigatrán, pero su afinidad es 350 veces mayor que la de dabigatran por la trombina



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

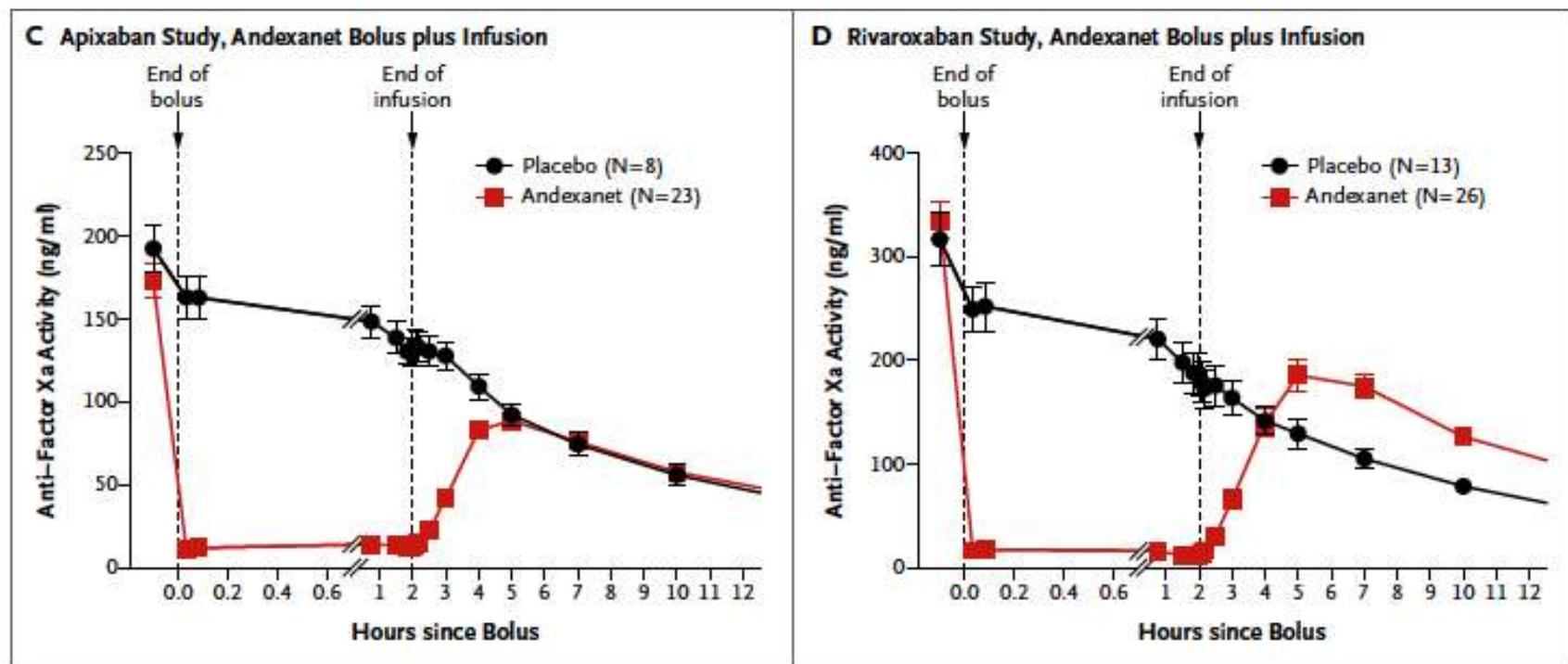
ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D.,
Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D.,
Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D.,
Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D.,
and Mark A. Crowther, M.D.



Farmaco	Objetivo clínico			
	Excluir la presencia de concentración clínicamente relevante		Determinar si hay presencia del fármaco o acúmulo	
	Test	Interpretación	Test	Interpretación
Dabigatran	TT	La normalidad excluye niveles clínicamente relevantes	TTPA	Normal excluye acúmulo pero no ausencia de fármaco
			TTd ECT	
Rivaroxaban Edoxaban	-	La normalidad de TP y TTPA no excluye niveles clínicamente relevantes	PT	Normal excluye acúmulo pero no ausencia de fármaco
Apixaban	Anti-Xa		Anti-Xa	

OTRAS SITUACIONES....

	Drug	Considerations
Patients' preference		
Once per day dosing	Rivaroxaban, edoxaban	..
Patients' features		
Age ≥80 years	Dabigatran 110 mg Apixaban, rivaroxaban, edoxaban	Dabigatran 150 mg has been associated with excess bleeding in these patients ²⁷ No particular safety issues with these drugs ^{4,23,24}
History of stroke	Apixaban, rivaroxaban	Apixaban has largest reduction compared with warfarin; ⁷ rivaroxaban has largest population with previous stroke ⁶
Previous gastrointestinal bleeding	Apixaban	Only NOAC with reduction in gastrointestinal bleeding compared with warfarin ⁷
High stroke risk, low bleeding risk	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 150 mg has largest reduction in ischaemic stroke ⁵
High stroke risk, high bleeding risk	Dabigatran 110 mg, apixaban, or edoxaban	Significantly safer than warfarin ^{5a,8}
Concomitant coronary disease	Rivaroxaban	Only NOAC with mortality reduction after acute coronary syndromes ¹⁴
Concomitant kidney disease	Apixaban, rivaroxaban, edoxaban	These drugs have only 25%, 35%, and 50% renal elimination, respectively
Intended electrocardioversion	Rivaroxaban	Only NOAC with prospective trial compared with warfarin ²⁵

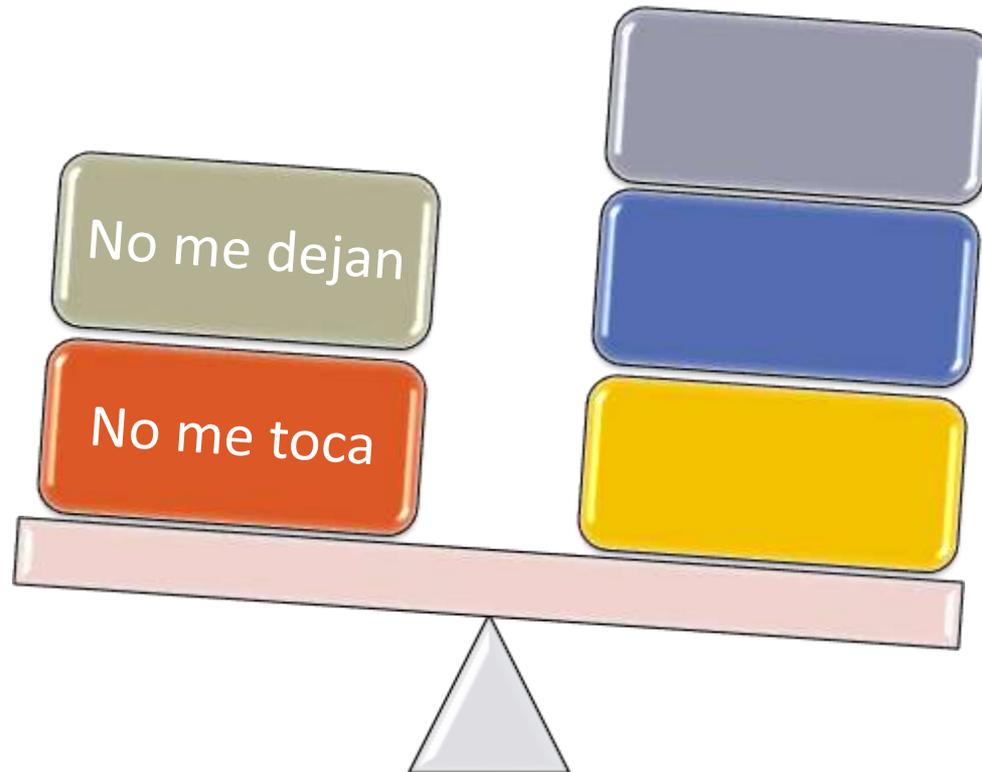
Table 2: Appropriate indications for use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in different clinical scenarios of atrial fibrillation^{20,21}

Verheugt & Granger, The Lancet 2015

ALGO NO SE USA POR.....

FACTORES
EXTERNOS

FACTORES
INTERNOS

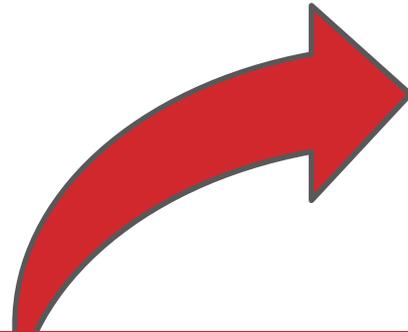




INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT/V4/23122013

**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de nuevos
anticoagulantes orales (NACO) en
la prevención del ictus y la embolia
sistémica en pacientes con
fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013



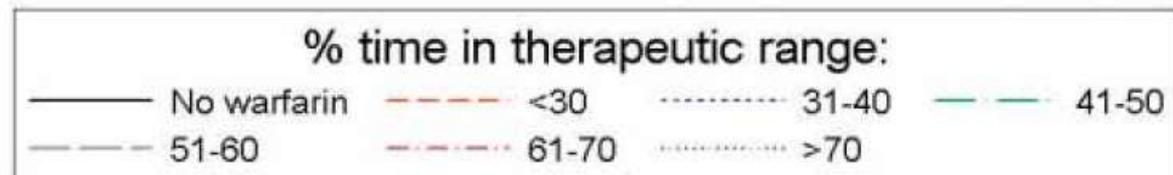
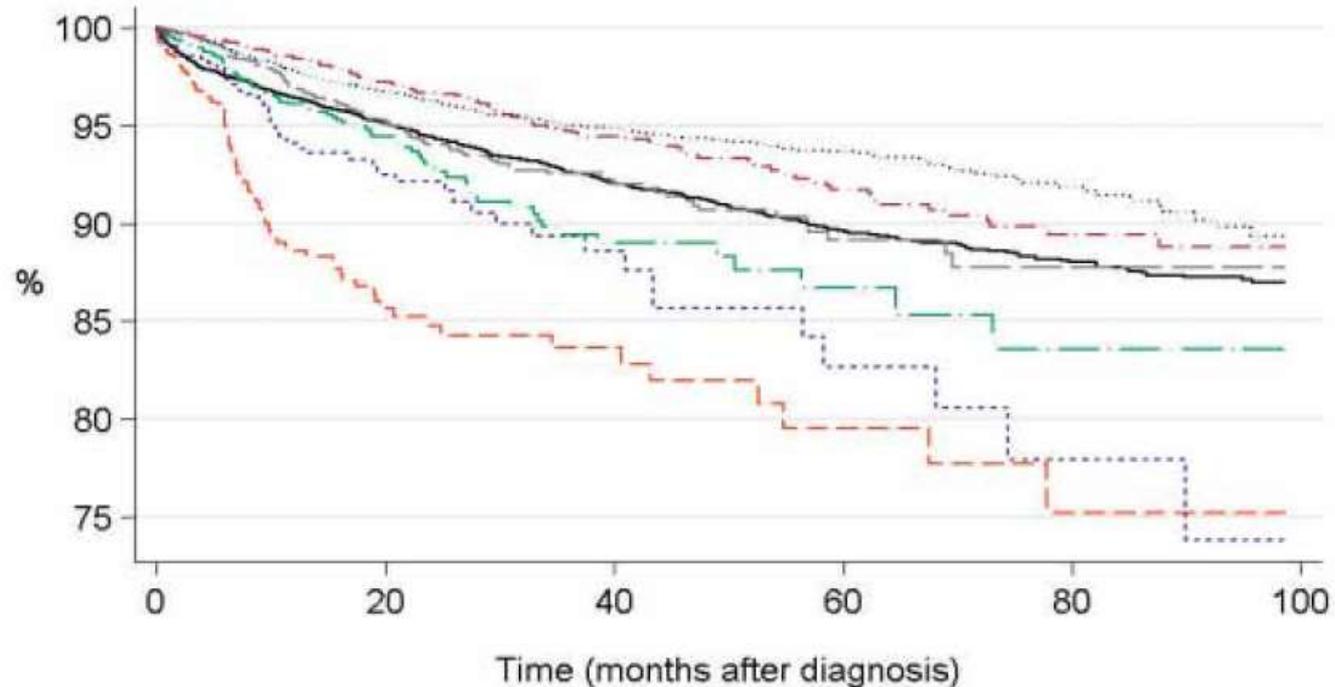
40%

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina;
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients

Arlene M. Gallagher¹; Efrosini Setakis¹; Jonathan M. Plumb³; Andreas Clemens³; Tjeerd-Pieter van Staa^{1,2}

Thromb Haemost 2011; 106: 968–977



2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

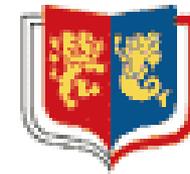
An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

Additional evidence emphasizes that stroke prevention with a VKA is effective where the individual mean time in therapeutic range (TTR) is good; for example $>70\%$.^{28,64–67} Thus, where a VKA is used, efforts to improve quality of INR control are needed in order to achieve high TTRs.

¿Podemos predecir una deficiente anticoagulación? ¿Debemos esperar a confirmar la presencia de un TTR bajo?

S	Sex (female)	1
A	Age (less than 60 years)	1
M e	Medical history ¹	1
T	Treatment (rhythm control strategy)	1
T	Tobacco use (within 2 years)	2
R	Race (Non caucasian)	2



UNIVERSITY OF
BIRMINGHAM



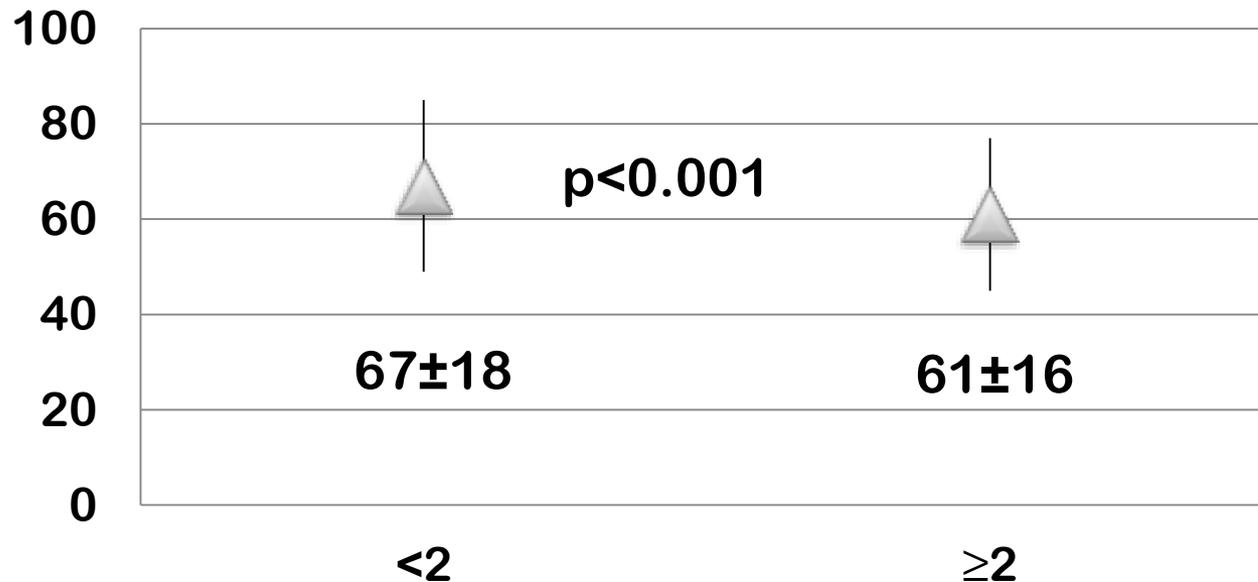
Prof. Gregory YH Lip

¹Defined as more than 2 of the following: hypertension, diabetes, coronary artery disease/myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease

The SAME-TT₂R₂ Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective “Real-World” Inception Cohort Study

Vanessa Roldán, MD, PhD,^a Shirley Cancio, MD,^a Josefa Gálvez, BSc,^a Mariano Valdés, MD, PhD,^b Vicente Vicente, MD, PhD,^a Francisco Marín, MD, PhD,^b Gregory Y.H. Lip, MD^c

^aDepartment of Hematology and Clinical Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB, University of Murcia, Murcia, Spain; ^bDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB, University of Murcia, Murcia, Spain; ^cUniversity of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom.



UNIDADES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

- Multidisciplinares y deben incluir primaria. Se organizan alrededor de las clínicas de anticoagulación
 - Depositaria de la base de datos
 - Centro de referencia para el paciente
- Integrar los nuevos fármacos
 - Registro en el programa de control
- Posibilidad de ser consultado por todo el hospital



- Formación del resto especialidades relacionadas con el tratamiento antitrombótico
- Creación de protocolos comunes

CONCLUSIONES

- La anticoagulación oral ha demostrado beneficio clínico en la mayoría de los pacientes.
- Se están usando de forma insuficiente los ACODs
- La utilización de los ACODs en el *mundo real* confirma las ventajas de estos fármacos
- Se deben dar una serie de pasos para la mejor utilización del anticoagulante ideal en cada caso