Actualitzacions en anticoagulants orals

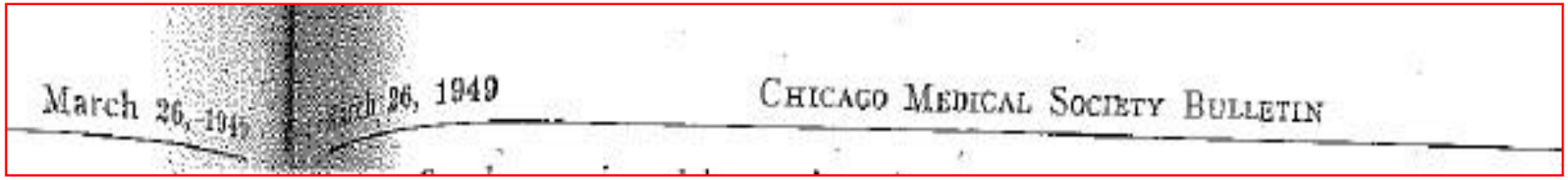
Alfredo Bardají
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII
IISPV. Universitat Rovira Virgili

I JORNADA D'ACTUALITZACIÓ EN RISC CARDIOVASCULAR
Vocalia de Tarragona de la CAMFiC
14 de Noviembre de 2013

Nuevos Anticoagulantes

CAN WE LOOK FORWARD TO BETTER ANTICOAGULANTS THAN HEPARIN AND DICUMAROL?

KARL PAUL LINK,
University of Wisconsin,
Madison, Wisc.



Largo tiempo esperados…

Acenocumarol
Sintrom

Interacciones con fármacos

Interacciones con alimentos

Metabolismo variable

Monitorización frecuente

Uso familiar

No efectos inesperados

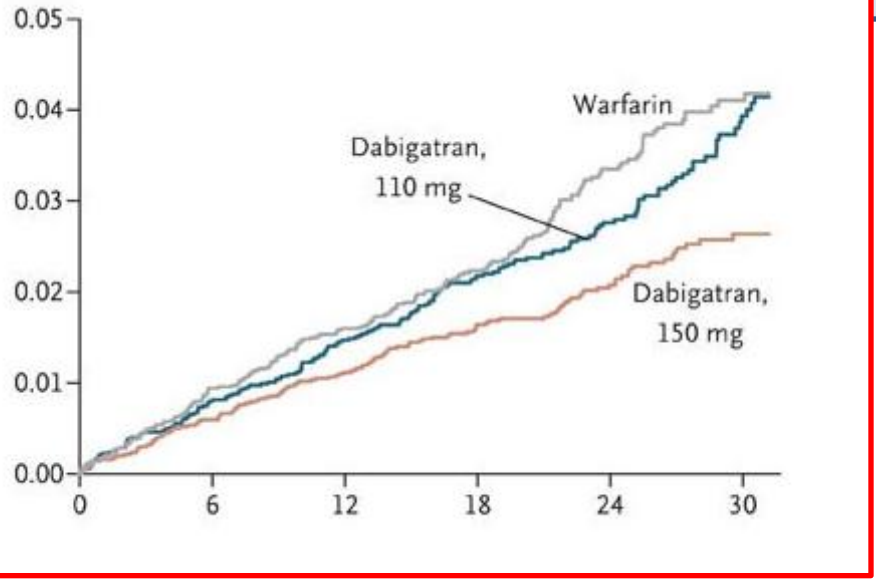
Uso demostrado en diferentes ámbitos clínicos

Cascada de la Coagulación
Lugar de acción de los anticoagulantes

ETAPA	CASCADA DE COAGULACIÓN	FÁRMACOS Y NIVEL DE ACTUACIÓN
Iniciación	VIIa FT XIIa,XIa,IXa VIIa Va	Warfarina, acenocumarol: II,VII,IX,X Dotrecogina alfa Proteína C
Propagación	X → Xa X → Xa Xa → Protrombina (II)	**Rivaroxabán**:Xa **Apixabán**: Xa Fondaparinux: Xa+ATIII Heparina no fraccionada: ATIII+Xa+IIa Heparina de bajo peso molecular: ATIII+Xa>>IIa
Activación de trombina	Trombina (IIa) Fibrinógeno (I) → Fibrinógeno (Ia)	**Dabigatrán**: IIa Ximelagatrán*: IIa

FT: Factor tisular. (I-XII): factores de coagulación. (Ia-XIIa): factores de coagulación activados.
*Suspensión de comercialización por toxicidad hepática

Dabigatrán: Ensayo Clínico RELY



- Inhibidor oral de la trombina
- Inicio de acción: 2-3 horas
- Vida media: 12-14 horas
- Excreción renal: 80%

– Dabigatran 150 mg BID

Mas efectivo que la Warfarina

RR 0.66 (0.53-0.80)

No aumenta el sangrado

RR 0.93 (0.81-1.07)

Sangrado cerebral 0.40 (0.14-0.49)

– Dabigatran 110 mg BID

Igual de la warfarina

RR 0.91 (0.74-1.11)

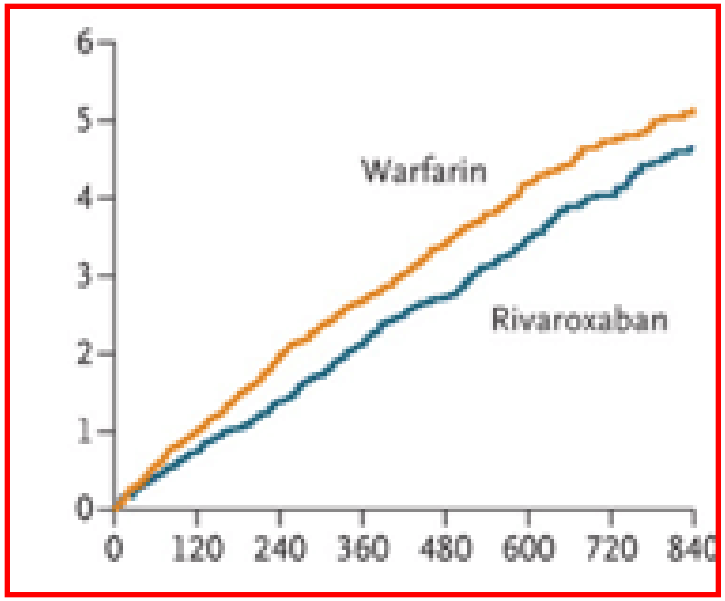
Disminuye el sangrado

RR 0.80 (0.69-0.93)

Sangrado cerebral 0.32 (0.20-0.47)

N Engl J Med. 2009

Ribaroxabán: Ensayo Clínico ROCKET-AF



- Inhibidor oral de Xa
- Inicio de acción: 2.5-4 horas
- Vida media: 5-9 horas
- Excreción renal: 66%

Rivaroxaban 20mg

Tan efectivo como la warfarina

RR 0.79 (0.66-0.96)

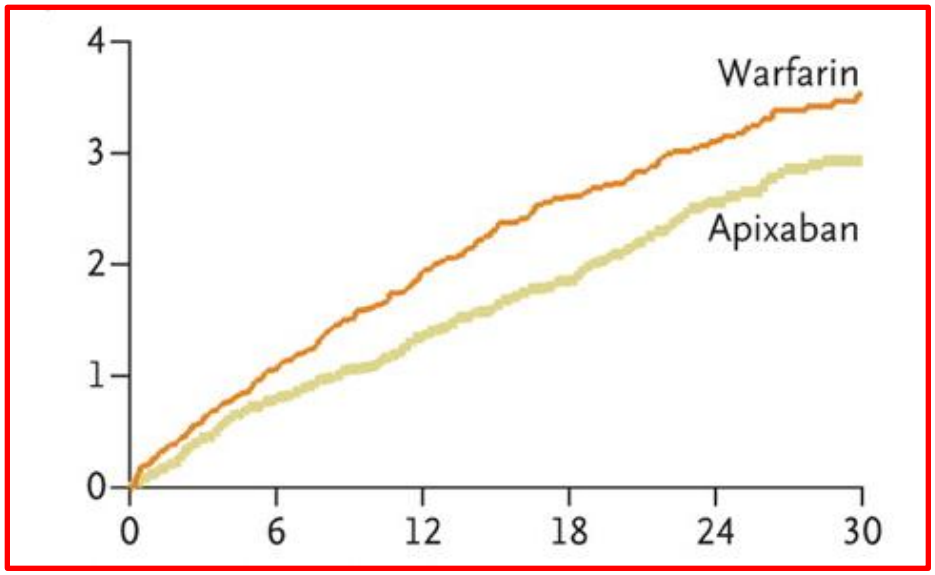
No aumenta el sangrado

RR 1.04 (0.90-1.20)

Sangrado cerebral 0.67 (0.47-0.94)

N Engl J Med 2011

Apixabán: Ensayo Clínico ARISTOTLE



- Inhibidor oral de Xa
- Inicio de acción: 1-3 horas
- Vida media: 8-15 horas
- Excreción renal: 25%

2.5 mg si 2/3
- Edad > 80
- Cr > 1.5
- Peso < 60 kg

Apixaban 5mg bid

Mas efectivo que warfarina

RR 0.79 (0.66-0.95)

Disminuye las hemorragias

RR 0.69 (0.60-0.80)

Hemorragia cerebral 0.42 (0.30-0.58)

N Engl J Med 2011

Población estudiada

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Población del estudio	18.113 con FA no valvular y al menos 1 FR	14.264 con FA no valvular y riesgo moderado-alto	18.201 con FA no valvular y al menos 1 FR
Criterios de inclusión	Ictus o AIT previo; FEVI <40%; síntomas de IC de clase ≥ 2 de la NYHA; edad ≥ 75 años ó 65-74 años en caso de DM, HTA o enfermedad arterial coronaria	Ictus, AIT o embolismo sistémico previo; o al menos 2 FR: > 75 años, IC o FEVI ≤ 35%, HTA, diabetes ($CHADS_2$ ≥ 2)	≥ 1 factor de riesgo: ictus previo, AIT o embolismo sistémico; ≥ 75 años; síntomas de IC en 3 meses previos o FEVI < 40%; DM; HTA tratada con Fármacos
Criterios de exclusión	Valvulopatía grave, ictus reciente, riesgo aumentado de hemorragia, ClCr<30ml/min, elevación de enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de normalidad	Valvulopatía, ictus grave en 3 meses previos, o ictus en 14 días previos, ClCr< 30ml/min, elevación de enzimas hepáticas >3 veces el límite superior de normalidad	Estenosis mitral moderada a grave, otras situaciones que requieren anticoagulación, ictus en 7 días previos, necesidad de AAS> 165 mg/día o AAS+ Clopidogrel, ClCr< 25 ml/min

Población estudiada

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Características de los pacientes al inicio del estudio			
Puntuación media $CHADS_2$:	2,1	3,5	2,1
Tto previo con: - AVK: - Aspirina:	 50% 40%	 62,4% 35%	 57% 31%
Ictus, AIT o embolismo previos: IM previo:	20% (sólo ictus o AIT previo) 17%	55% 16%	19% 14%

Diseño del estudio

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Intervención	DA 150 mg/12 h vs DA 110 mg/12 h vs WA ajustada a INR 2,0-3,0	RI 20 mg/24 h (15 mg si ClCr 30-49 ml/min) vs WA ajustada a INR 2,0-3,0	API 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si ≥ 2 de los siguientes FR: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl) vs WA ajustada a INR 2,0-3,0
Diseño del estudio	No inferioridad y superioridad, abierto para el brazo de WA y doble ciego para los dos brazos de DA Duración: 2 años	No inferioridad y superioridad, doble ciego Duración: 1,9 años	No inferioridad y superioridad; doble ciego Duración: 1,8 años

Eficacia

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Porcentaje tiempo en rango*	64%	55%	62%
Variable primaria de eficacia	**Combinación de ictus (hemorrágico o isquémico) y embolismo sistémico**		
	Las dos dosis de DA demuestran no inferioridad. Con DA 150 mg se observa superioridad DA 150 mg vs WA RR 0,65; (0,52-0,81); NNT=66	RI demuestra no inferioridad HR 0,79; (0,66-0,96); Tasa de incidencia anual (1,7% vs 2,2%) No demuestra superioridad	API demuestra no inferioridad API demuestra superioridad HR 0,79; (0,66–0,95) para superioridad, NNT=168

Seguridad

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Hemorragia mayor	DA 150 vs WA: No diferencias RR 0,93; (0,81-1,07) Menor incidencia con DA 110 vs WA: RR 0,80; (0,70-0,93); NNT = 76	Incidencia similar: HR 1,04; (0,90-1,20) Tasa de incidencia anual (3,6% vs 3,4%) No diferencias en riesgo de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (variable 1ria de seguridad) Tasa de incidencia anual (14,9% vs 14,5%)	Menos frecuente con API: HR 0,69; (0,6-0,80);NNT=66
Hemorragia intracraneal	Menor con DA 150 y DA 110 vs WA DA 150 vs WA RR 0,40; (0,27-0,60); NNT = 117 DA 110 vs WA RR 0,31; (0,20-0,47); NNT = 101	Menos frecuente con RI: HR 0,67; (0,47-0,93); NNT=247 Tasa de incidencia anual (0,5% vs 0,7%)	Menos frecuente en el grupo de API: HR 0,42; (0,30-0,58); NNT=129 Tasa de incidencia anual (0,33% vs 0,80%)
Hemorragia gastrointestinal	Mayor con DA 150 mg vs WA DA 150 vs WA RR 1,50; (1,19-1,89); NNH = 99 No diferencias entre DA 110 mg y WA	Más frecuente con RI: HR 1,46; (1,19-1,78); NNH=101 Tasa de incidencia anual (3,2% vs 2,2%)	No diferencias significativas HR 0,89; (0,70-1,15) Tasa de incidencia anual (0,76% vs 0,86%)

Seguridad

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Estudio	**RE-LY**	**ROCKET-AF**	**ARISTOTLE**
Variables secundarias:			
Mortalidad total	No diferencias significativas	No diferencias significativas	Menos frecuente con API: HR 0,89; (0,80-0,99); NNT=132 Tasa de incidencia anual (3,52% vs 3,94%)
Infarto de miocardio	Mayor incidencia con DA 150, 110 vs WA DA 150 vs WA RR 1,27; (0,94-1,71); DA 110 vs WA RR 1,29; (0,96-1,75);	No diferencias significativas	No diferencias significativas

Otras características

	Dabigatrán (PRADAXA)	Rivaroxabán (XARELTO)	Apixabán (ELIQUIS)
Pauta	150 mg/12 h (conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad)	20 mg/día (con alimentos)	5 mg/12 h
Ajuste de dosis en las siguientes situaciones	110 mg/12 h en ≥ 80 años, gastritis, esofagitis, o reflujo gastroesofágico.	15 mg/día en insuficiencia renal moderada-grave (ClCr: 15-49 ml/min)	2,5 mg /12 h si existen dos o más de los siguientes criterios: edad ≥80 años, peso ≤60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dl)
Contraindicaciones	IR grave (ClCr < 30 ml/min) Hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia, alteración de la hemostasia, enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia	Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo relevante de hemorragia, incluidos pacientes cirróticos con Child Pugh B y C	Sangrado activo. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo relevante de sangrado
Efectos adversos más relevantes	Dispepsia, sangrado gastrointestinal Precaución en pacientes con insuficiencia renal	Hemorragia, anemia	Hemorragia

Otras características

	Dabigatrán (PRADAXA)	Rivaroxabán (XARELTO)	Apixabán (ELIQUIS)
Interacciones	Contraindicados: ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona Evitar inductores de la gp-P** Estrecha monitorización con amiodarona, quinidina, claritromicina Precaución con antiagregantes, AINE, claritromicina Con verapamilo ajustar la dosis a 110 mg /12 h	Evitar dronedarona por falta de información Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P*** Precaución con los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P**** Precaución con AINE, antiagregantes, otros antitrombóticos.	Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P *** Precaución con los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P**** Precaución con AINE y aspirina. Evitar otros antiagregantes
Antídoto	**No se dispone de antídoto**		
Actitud ante cirugía	Cirugía urgente: interrumpir al menos 12 horas antes Cirugía programada: según riesgo hemorrágico de la intervención y función renal del paciente (enlace a INFAC)	Interrumpir por lo menos 24 horas antes de la intervención	Información no disponible

Otras características

	Dabigatrán (PRADAXA)	Rivaroxabán (XARELTO)	Apixabán (ELIQUIS)
Cambio de cumarínico al nuevo anticoagulante	Iniciar cuando el INR sea <2,0	Iniciar cuando el INR sea <3,0	Información no disponible
Cambio del nuevo anticoagulante a cumarínico	- ClCr ≥50 ml/ min: iniciar cumarínico 3 días antes de suspender dabigatrán. - ClCr 30-50 ml/ min: iniciar cumarínico 2 días antes de suspender dabigatrán	Administrar simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0	Información no disponible
Cambio de anticoagulante parenteral al nuevo anticoagulante	Iniciar dabigatrán de 0 a 2 horas antes de la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral	Iniciar rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral	Información no disponible
Cambio del nuevo anticoagulante al anticoagulante parenteral	Esperar 12 horas	Administrar el anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxabán	Información no disponible

	Stroke		Intracranial Hemorrhage	
	Events/ 100 years	RR	Events/ 100 years	RR
Dabigatran 110	1.53	0.91 (0.74-1.11))	0.23	0.31 (0.20-0.47)
Dabigatran 150	1.11	0.66 (0.53-0.82)	0.30	0.40 (0.27-0.60)
Rivaroxaban	1.76	0.79 (0.66-0.96)	0.49	0.67 (0.47-0.94)
Apixaban	1.19	0.79 (0.65-0.95)	0.33	0.42 (0.30-0.58)

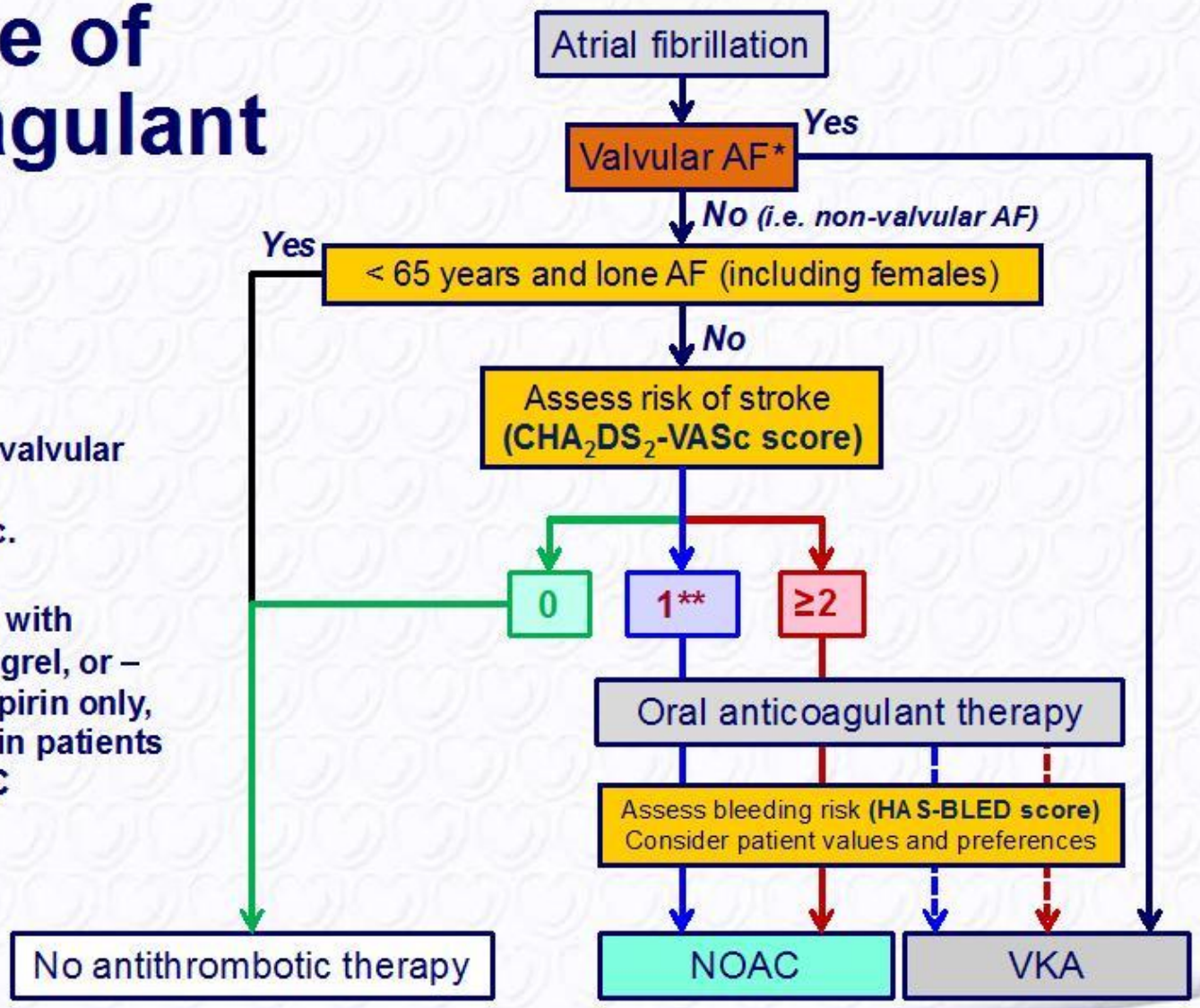
Reversión

- Dabigatran
  - Modelo animal
    - Concentrado complejo protormbínico
- Dializable
- Anticuerpos específicos en desarrollo

Bloqueantes Xa

- rVIIa
  - Estudios en humanos
- Concentrado complejo protrombinico
  - Estudios en animal y humanos

Choice of Anti-coagulant



- Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

** Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal 2012;33:2719-2747 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

CRITERIOS CHA2DS2-VASc

- Ins. Cardiaca congestiva
- HTA
- Edad ≥ 75 años (x2)
- Diabetes
- AVC / AIT / embolia (x2)
- Enfermedad vascular
- Edad 65 -74 años
- Sexo femenino

Letter	Clinical characteristic[a]	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Conclusiones

NACO: han llegado para quedarse

Áreas de incertidumbre

- Función renal
- Reversabilidad
- Efectos adversos graves
- Testados en pacientes concretos
- El problema económico
- La adherencia
- Elegir el fármaco mas adecuado