

**I JORNADA D'ACTUALITZACIÓ EN RISC
CARDIOVASCULAR de la CAMFiC a Tarragona**

ANTICOAGULACIÓ A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

ELS NOUS ANTICOAGULANTS, PER A QUI ?

Joan J. Cabré

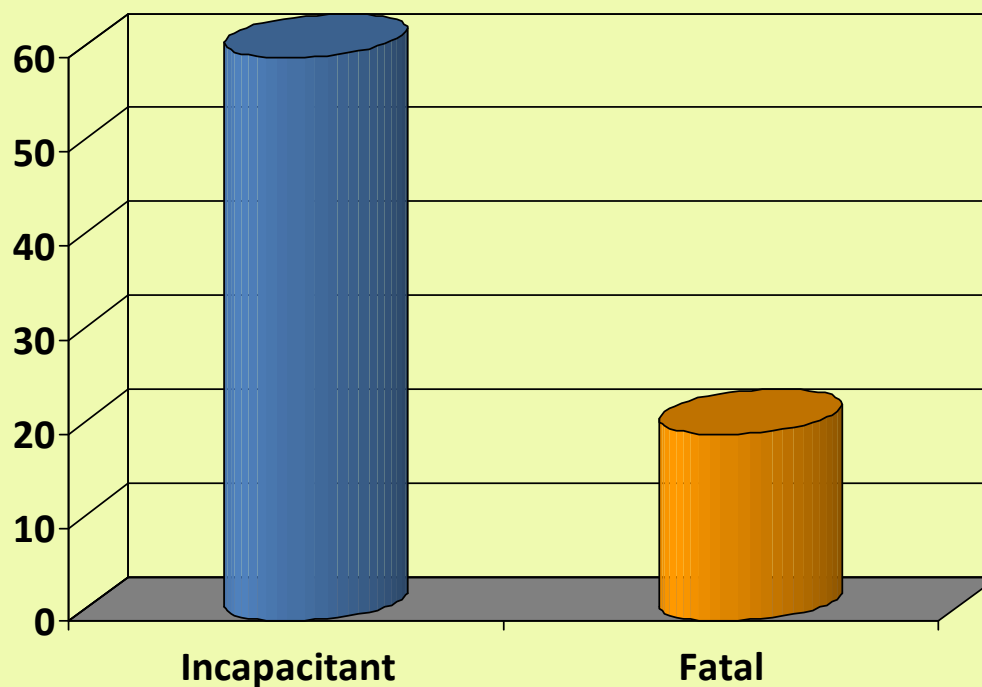
ÀBS Reus-1

Tarragona, 14 de Novembre de 2013

INTRODUCCIÓ

Importància de la fibril·lació auricular (FA)

Gravetat dels ictus isquèmics en pacients amb FA: estudi d'un any ingressos a Toronto, Canadà (n=597)



Gladstone DJ et al. Stroke 2009; 40: 235-40.

ICTUS EN PACIENTS AMB FA

- 5-6 vegades més freqüents que població de referència
- FA dobla mortalitat per totes les causes.
- Suposen un de cada 5 ictus (1 de 4 en > 75-80 a.)
- Doble mortalitat respecte altres ictus isquèmics
- Major número de recurrències
- Major temps d'hospitalització i costs més elevats per totes les causes
- Especialment discapacitants

EVOLUCIÓ DE LA ANTICOAGULACIÓ

1930s Heparina

- Parenteral
- Estrecho índice terapéutico
- No predecible
- Trombopenia
- Monitorización
- Riesgo de sangrado

1950s Warfarina

- Estrecho índice terapéutico
- No predecible
- Interacciones
- Monitorización
- Riesgo de sangrado

1980s LMWH

- Parenteral
- Induce trombopenia
- Paso transicional hacia warfarina

1990s DTI

- Parenteral
- Monitorización
- Trombopenia
- Paso transicional hacia warfarina

1990s Xa Inhibidores

- Parenteral
- Paso transicional hacia warfarina

2010 ORAL DTI/Xa

- Oral
- No monitorización
- No paso a warfarina
- No trombopenia
- Predecible
- Menor sangrado

REVISTA DE PREMSA



Portada > Salud > Corazón

ENCUENTRO Lea la charla sobre cáncer de colon >>

EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Un sustituto para el popular 'Sintrom'

- Dabigatran podría ser más efectivo y menos incómodo para el paciente
- Los expertos consideran que podría suponer un cambio en la práctica clínica

Actualizado domingo 30/08/2009 18:46 (CET)



ABC.es

ACTUALIDAD OPINIÓN DEPORTES CULTURA ESTILO TV MULTIMEDIA BLOGS COMUNIDAD

España Internacional Economía Sociedad El Papa Toros Madrid Ediciones Ciencia Medios Familia Defensa

imprimir enviar por email rectificar Comentar Me gusta 16

Adiós al Sintrom

I. A. | BARCELONA Domingo, 30-08-09

A- A+

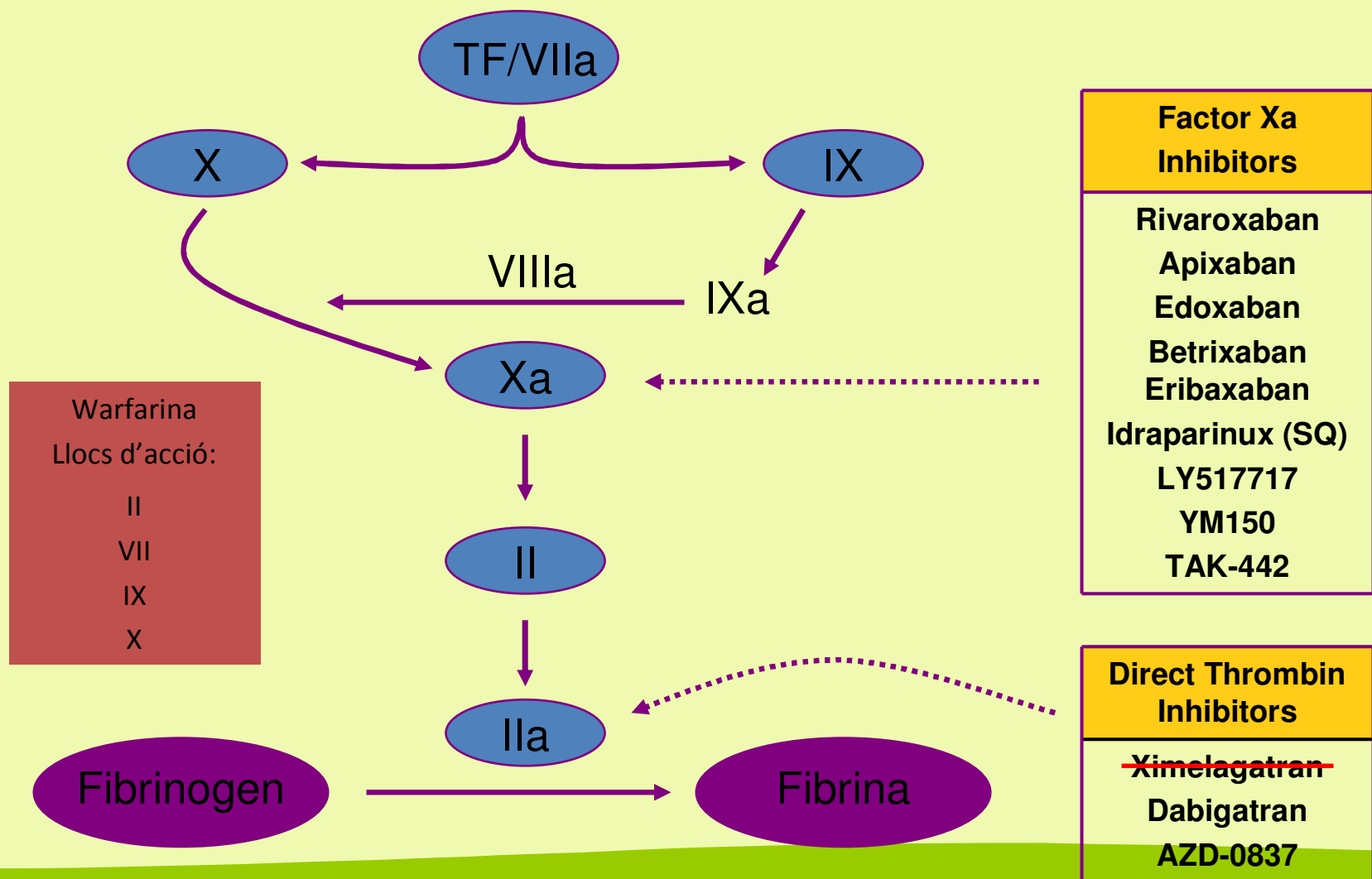
El anticoagulante oral por excelencia, más conocido por su nombre comercial -Sintrom-, podría tener los días contados.

Un estudio internacional basado en una muestra de 18.00 pacientes procedentes de 900 centros y 40 países subraya las propiedades de un nuevo principio activo que mantiene la eficacia del Sintrom, aunque conlleva menos complicaciones -hemorragias- para los pacientes.

El cardiólogo Josep Brugada, coordinador del equipo español que ha participado en el estudio, indicó ayer a ABC que este nuevo medicamento, el Dabigatrán, «tiene un efecto mucho más estable y permite a los pacientes no estar permanentemente sometidos a análisis». El cardiólogo recordó que los pacientes tratados con Sintrom «están ligados a controles cada cuatro semanas, mientras que con este nuevo anticoagulante quedan liberados». Añadió que una de las ventajas del nuevo fármaco es que al ser más inocuo «puede administrarse a personas mayores que no estaban tratadas». El estudio se publicará en el New England Journal of Medicine.

con fibrilación auricular -la arritmia como warfarina (Aldocumar es su terapia exige controles periódicos umentos para evitar interacciones. orragia. Una alternativa presentada na podría ser una opción segura y

ACCIÓ FARMACOLÒGICA

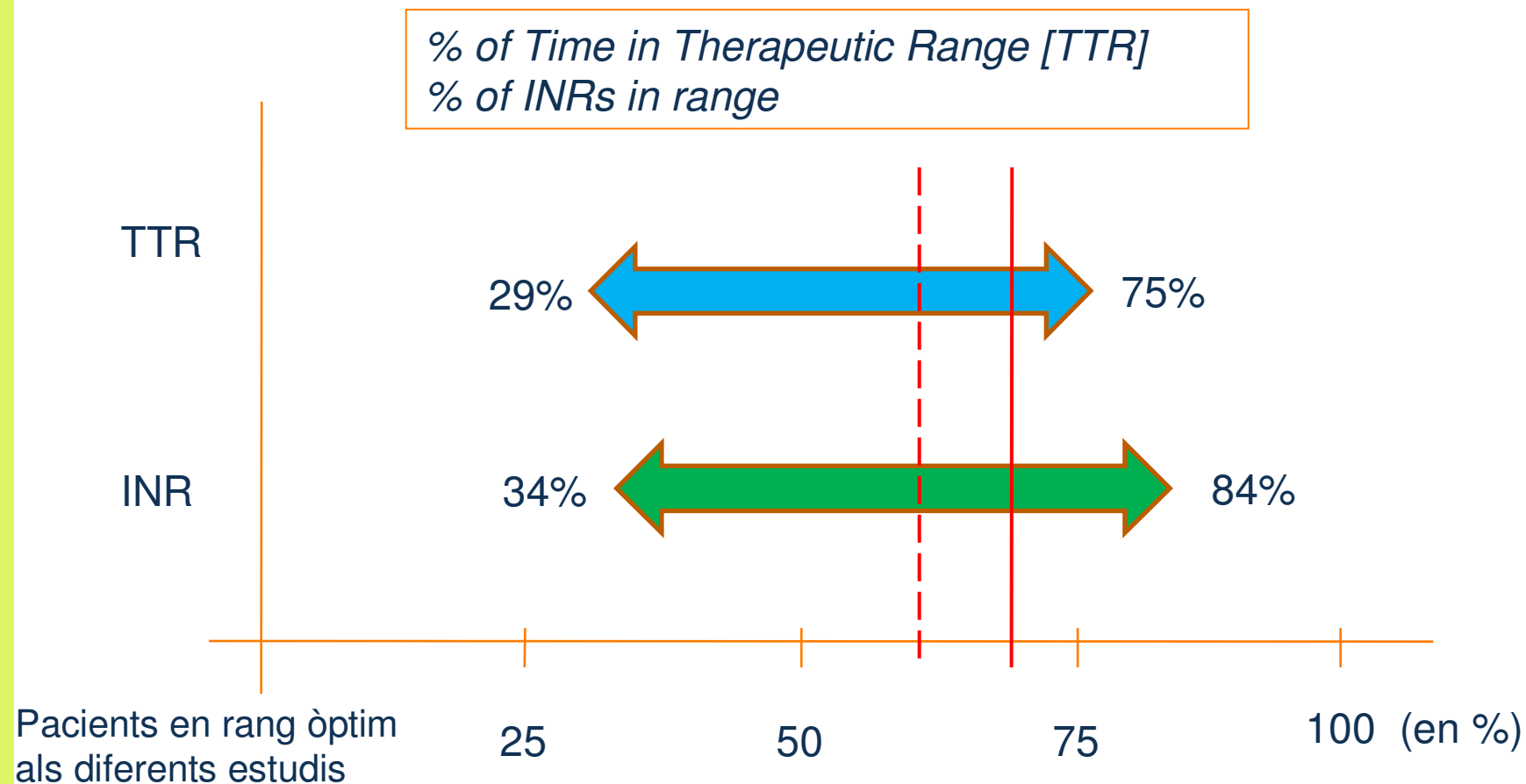


ANTICOAGULANT IDEAL

- Oral
- Una dosi diària
- Acció ràpida
- Monitorització limitada, però disponible
- No interaccions
- Antídot
- Barats



Control òptim en pacients amb ACO (AVK) en assaigs clínics i registres reals: heterogeneïtat



NOUS ANTICOAGULANTS

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Marca	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Diana	Ila	Xa	Xa
Administració	Dos veces diarias	Una vez al día	Dos veces al día
Pic plasmàtic	2-4 horas	2.5-4 horas	3-4 horas
Dosis	110 o 150 mg BID	20 mg (15 mg si IR)	5 mg BID
Biodisponibilitat (%)	~7%	~90%	~66%
Unió a proteïnes	~35%	Muy elevada	
T_{1/2} (hrs)	12-14	9-13	8-15
Excreció renal	90-95% (no si ClCr<30)	70% (no si ClCr<30)	30%
Interaccions farmacològiques	PPI decrease absorption P-glycoprotein substrate	Potent 3A4 inhibitors P-glycoprotein inhibitors	Potent 3A4 inhibitors
Monitorització	No	No	No
Antídot	No	No	No

LIMITACIONS DELS NACO

- No monitoritzables
- Vida mitjana curta
- No antídot
- Probablement requereixin ajust de dosi en insuficiència renal o hepàtica
- Cost elevat



LIMITACIÓ: ADHERÈNCIA

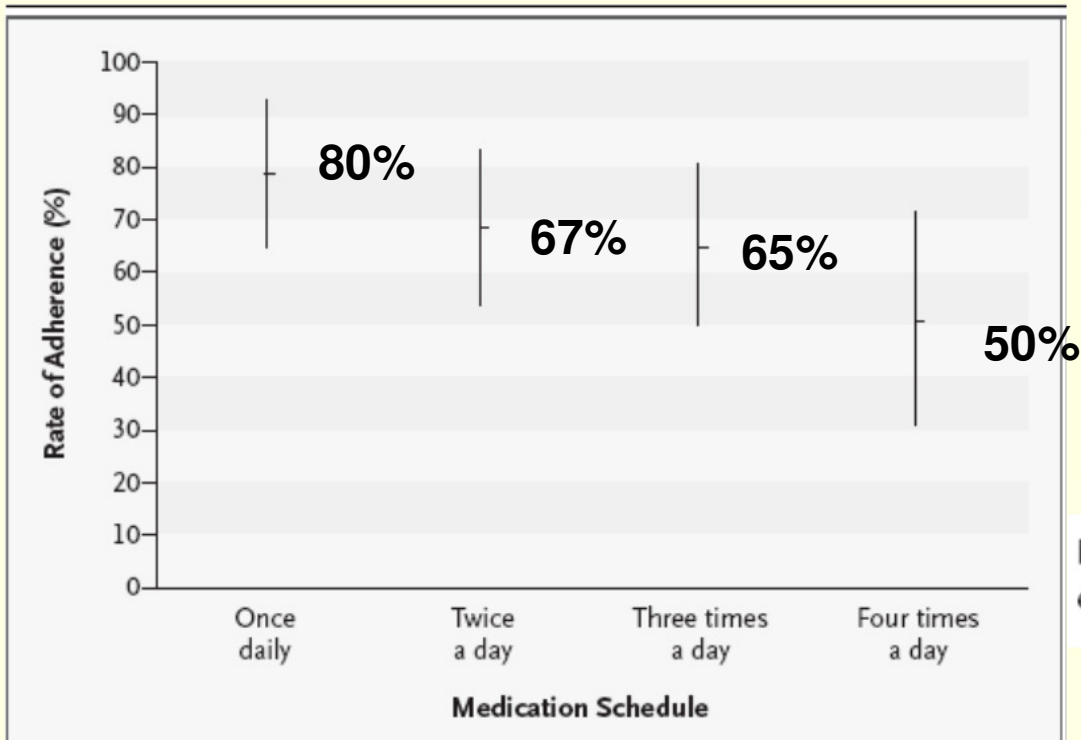


Figure 1. Adherence to Medication According to Frequency of Doses.

Vertical lines represent 1 SD on either side of the mean rate of adherence (horizontal bars). Data are from Claxton et al.⁷

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

DRUG THERAPY

Adherence to Medication

Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D.

Drugs don't work in patients who don't take them.

N Engl J Med 2005;353:487-97.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

“Les administracions úniques diàries milloren l’adherència terapèutica”



Cardiólogos, internistas y médicos de familia, reunidos en el reciente *Congreso Clínico Cardiovascular* celebrado en Alicante, han firmado un manifiesto que alerta sobre la diferencias en la gestión de la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales, con las implicaciones que esto conlleva para profesionales y pacientes

LOS MÉDICOS DENUNCIAN LAS DIFERENCIAS POR AUTONOMÍAS PARA PRESCRIBIR EL NUEVO ANTICOAGULANTE ORAL DABIGATRÁN

- Mientras que en algunas comunidades, como Galicia, Andalucía, País Vasco y Cataluña, el médico de familia puede indicar el tratamiento mediante un informe clínico, en otras se necesita derivación al especialista hospitalario

Recomanacions sobre l'ús de dabigatran en FA no valvular en 5 CCAA abans de la redacció de l'Informe

ABRIL 2012	Indicaciones como alternativa a AVK	DB desde el inicio
Catalunya	• Mal control del INR a pesar de un buen cumplimiento • Alergia o intolerancia a los dicumarínicos • Seguimiento del INR dificultoso	Antecedente de ictus hemorrágico o alto riesgo de hemorragia intracraneal
Madrid	• Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico durante un periodo de tiempo satisfactorio, • Imposibilidad o dificultad que impida la monitorización adecuada del INR en el paciente.	Alergia o contraindicación específica a los AVK
Murcia	• Pacientes en los que no se consiga una adecuada monitorización, mal controlados con AVK y/o con alto riesgo de interacciones. • Pacientes en los que pueda asegurarse la correcta adherencia al tratamiento con dabigatrán.	
País Vasco	• Hipersensibilidad a AVK • Mal control del INR • Control del INR no viable • Episodio embólico o hemorrágico a pesar de AVK	Antecedente de ictus hemorrágico o alto riesgo de hemorragia IC
Valencia	• Hipersensibilidad a AVK • Mal control del INR • Control del INR no viable • Episodio embólico o hemorrágico a pesar de AVK	Riesgo alto HIC



Desembre 2012

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT/V2/18122012

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

Fecha de publicación: 19 de diciembre de 2012

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población [1,2]. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años [3].

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos están asociados a la presencia de FA. El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapéutica se dirige al control de la frecuencia cardíaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA. En paralelo, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias. En presencia de riesgo embólico (ej.: CHADS₂ ≥ 2 puntos) la anticoagulación oral está plenamente indicada, salvo contraindicación formal.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) [acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)] han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA. Tradicionalmente, en pacientes con alguna contraindicación a riesgo

poscomercialización. Todo ello contribuirá a delimitar de forma más robusta el puesto en terapéutica de estos nuevos medicamentos.

En el momento actual, surge ya la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para estos nuevos anticoagulantes, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompañada con el incremento del conocimiento científico sobre estos medicamentos.

Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los nuevos anticoagulantes, que aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y permita así establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en las indicaciones autorizadas.

Algunas Comunidades Autónomas han realizado ya algún ejercicio de esta índole para dabigatrán [9-17] y se impone ahora un esfuerzo más global que aglutine los trabajos ya realizados e incluya los tres nuevos anticoagulantes, estableciendo criterios de utilización comunes para todo el SNS, teniendo en cuenta que los AVK siguen siendo una piedra angular en el manejo de estos pacientes. Las recomendaciones del presente informe de posicionamiento terapéutico están basadas en la evidencia referenciada y en el consenso del grupo multidisciplinar.

8 de Maig de 2013... Comunicat conjunt. Escuela Nacional de Sanidad, Madrid



I Jornada de Consenso en Atención Primaria “Nuevos Anticoagulantes Orales”



8 de Mayo de 2013



Declarada de Interés Sanitario

Sede: Aula Magna Gustavo Pittaluga. Escuela Nacional de Sanidad
Avda. Monforte de Lemos nº 5. Pabellón 7. Madrid

OBJECTIUS DE L'INFORME

- Necessitat d'establir unes recomanacions d'ús pels NACO, amb criteris comuns i homogenis per tot el SNS.
- Identificar els pacients en els quals els avantatges siguin majors, assegurant que l'increment de pacients tractats es produeix d'una manera prudent i acompanyada.
- Cal tenir en compte l'impacte pressupostari de la substitució dels AVK pels NACO: cal definir els grups de pacients prioritaris en el context d'una estratègia racional dins el SNS.
- Els AVK continúen éssent una pedra angular al maneig de la FA no valvular.

Indicacions AVK

- Pacients en tractament amb AVK i bon control del INR.
- Nous pacients, excepte algún criteri en contra.
- **Fibril·lació auricular valvular** (estenosi mitral o altre valvulopatia que precissa intervenció, prótesi valvular)
- Pacients amb **Insuficiència Renal greu** (Cl Cr < 30 ml/min)
- Pacients amb **síndrome coronària aguda** recent (últims 6 mesos): dades limitades.

Indicacions NACO

- Pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK
- Pacients amb antecedents d'hemorràgia intracraneal (HIC) (si benefici de la ACO > risc hemorràgic)
- Pacients amb ictus isquèmic amb criteris clínics i de neuroimatge d' alt risc d' HIC
- Pacients en tractament amb AVK que han patit ictus o altres embolismes malgrat un bon control de INR.
- Pacients als qui no és possible mantenir un control de INR dins el rang terapèutic (2-3) malgrat un bon compliment (*umbral 60% rang*)
- Impossibilitat d' accés al control de INR convencional.

Contraindicacions comuns a tots els ACO

- Falta de col·laboració del pacient (demència, trastorn psiquiàtric greu, alcoholisme...)
- Hemorràgia aguda (2 setmanes prèvies), incloent la intracraneal
- Pericarditis aguda, endocarditis.
- Cirurgia recent (o programada) del SNC.
- TCE significatiu recent.
- Hipertensió severa o no controlada.
- Malalties hepàtiques o renals greus (risc de sagnat).
- Alteració de la hemostàsia (coagulació, fibrinòlisi, plaquetària) hereditària o adquirida amb risc clínicament relevant d'hemorràgia: p.e. trombocitopènia significativa (plaquetes < 50.000/mm³).
- Embaràs.

Maneig complicacions hemorràgiques amb els NACO

1. **Avaluació de la gravetat i localització de la hemorràgia.**
2. **Discontinuació del anticoagulant.**
3. **Tractament de suport:** carbó activat (primeres 6 hores darrera administració oral); control hemodinàmic (repleció de volum, transfusió, inotrópics); localització de la hemorràgia i correcció quirúrgica/endoscòpica si procedeix.
4. **Hemodiàlisi/hemoperfussió:** nomès vàlida pel dabigatran (baixa unió a proteïnes).
5. **Administració de procoagulants:** nomès en casos de compromís vital, per risc de trombosi.
 - a) Dabigatran: concentrats de complex de protrombina activat (p. e. FEIBA), Factor VIIa recombinant o concentrats dels factors de la coagulació II, IX i X.
 - b) Rivaroxaban i apixaban: Factor VIIa recombinant.

Avaluació inicial del pacient

- Abans d'iniciar el tractament, **valorar el risc tromboembòlic i hemorràgic** en cada pacient, establint l'alternativa terapèutica més adequada en cada cas.
- És molt important avaluar el grau esperable de **compliment terapèutic**, ja que la falta de compliment podria comprometre de forma rellevant la eficàcia del tractament antitrombòtic. És improbable que un pacient no complidor amb altres medicacions ho sigui amb els nous anticoagulants.

Funció renal i NACO

- Abans d'iniciar tractament, avaluar la **funció renal** i no utilitzar-se en pacients amb insuficiència renal greu ($FG < 30$ ml/min)
- Durant el tractament, cal avaluar la funció renal al menys un cop a l'any, i més freqüentment en determinades situacions quan sospitem que la **funció renal pugui deteriorar-se**.
- Com a mesura de precaució, cal el mateix grau de monitorització de la funció renal en cas de rivaroxaban, ja que requereix ajust de dosi en insuficiència renal moderada-greu.

Seguiment

- En tots els pacients anticoagulats, es recomana un **seguiment clínic continuat**, avaluant el compliment terapèutic, així com les situacions clíniques on sigui necessari interrompre o ajustar el tractament ACO (p.e. sagnats o altres efectes adversos, intervencions programades, ajustos de dosi per canvi en funció renal, interaccions farmacològiques o altres causes...)
- Aquest seguiment ha de ser freqüent. **La no necessitat de monitorització pels nous fàrmacs no és una justificació per a relaxar el seguiment clínic.** De fet, donada la menor durada d'acció, les complicacions tromboembòliques relacionades amb el mal compliment terapèutic podrien ser més precoces que amb els AVK.

COMPARACIÓ DELS NACO

Dabigatran

- Reducció AVC isquémicos respecto warfarina
- Menos sangrados graves

Rivaroxaban

- Sólo una dosis diaria.
- No contraindicados en insuficiencia renal

Apixaban

- Reducció mortalidad respecto warfarina
- Bien tolerado
- Menos sangrados digestivos

En base a l'evidència disponible, les recomanacions emeses per les diferents institucions avaluadores, l'opinió d'experts i tenint en compte el context català, on el control de l'INR es considera en general adequat, **els antiocoagulants orals (acenocumarol i warfarina) romanen com a tractament d'elecció en pacients amb FA no valvular amb un risc moderat o alt d'AVC i amb un bon control de l'INR.**

D'altra banda, el tractament amb **dabigatran** seria recomanable en pacients que compleixin algun dels següents criteris (**tant per a nous pacients candidats a iniciar el tractament** anticoagulant com per a aquells que ja estiguin sent tractats amb els anticoagulants orals convencionals acenocumarol o warfarina):

1. - Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial
2. - Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment
3. - Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels anticoagulants orals
4. - Seguiment de l'INR difícil o poc pràctic

Sobre dabigatran...

La CFT de l'ICS informa que:

- Efectivament perquè amb ab ser igual
- Encara no tant, no prescri
- El dabigatran warfarin és infer

Recomanació

S'ha de substituir l'acenocumarol pel dabigatran en el tractament de la fibril·lació auricular?

No, no cal substituir-lo.

Per al tractament inicial dels pacients amb fibril·lació auricular es continuen considerant d'elecció els anticoagulants cumarínics.

En els pacients ja tractats no cal substituir l'acenocumarol pel dabigatran.

El dabigatran estaria indicat en els següents casos:

1. Per als pacients que no hagin assolit valors regulars (d'entre 2 i 3) de l'INR en més d'un 60% de les determinacions malgrat una bona observança de la prescripció en l'any anterior.
2. Per als que presenten al·lèrgia o intolerància als efectes adversos dels anticoagulants cumarínics.

• Al RE-LY les diferències d'incidència d'hemorràgia greu van ser molt petites. No s'hi van incloure pacients amb alt risc hemorràgic.

RETALLADES SANITÀRIES (*perdó, ajustos!*)



AEMPS	Cat Salut	Comissió farmacoterapèutica
1. Hipersensibilidad conocida a Sintrom 2. Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal. 3. Pacientes con ictus isquémico y alto riesgo conversión hemorrágica. 4. Pacientes con embolismos a pesar de INR correcto 5. Pacientes con sangrado a pesar de INR correcto 6. INR mal controlado (<65% rango terapéutico) 7. Imposibilidad de acceso al control INR convencional.	1.- Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels anticoagulants orals 2.- Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial 3.- Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment 4.- Seguiment de l'INR difícil o poc pràctic	1. - Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels anticoagulants orals 2. - Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment

MISSATGES PER PORTAR A CASA

- Els NACO són més segurs que acenocumarol o warfarina.
- Són més còmodes pel pacient.
- No hi han masses diferències entre ells.
- Tenen l'inconvenient de falta d'antídot.
- El seu ús està limitat per mesures de tipus econòmic, al menys a curt plaç.

