

Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO) para el Tratamiento de la Fibrilación Auricular

Del hematólogo al cardiólogo clínico

Dr. Luis María Pupi
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina UBA
VI Weekend de HTA
4-5 de noviembre de 2016

Fibrilación Auricular **no valvular**

Fibrilación auricular valvular

Válvulas Mecánicas

Estenosis Mitral moderada a severa



No incluidos

CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo	Puntaje
C ICC o disfunción ventricular	1
H HTA	1
A ₂ Edad ≥ 75	2
D Diabetes	1
S ₂ ACV-AIT o tromboembolia	2
V Enfermedad vascular	1
A Edad ≥ 65	1
Sc Categoría de sexo (F)	1

SCORE	Conducta
0 (bajo riesgo de de ACV)	Solo AAS (75-325)
1 (moderado riesgo de ACV)	NACO o Warfarina con RIN 2-3
2 o mayor (alto riesgo de ACV)	NACO o warfarina con RIN 2-3

NCDR PINNACLE registry

En el mundo real... más de 1/3 de pacientes con FA
CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 son tratados solo con AAS

NCDR PINNACLE registry

AAS	ACO
Hipertensión Arterial	Sexo masculino
Dislipemia	BMI elevado
Enfermedad coronaria	ACV/TIA previo
IAM previo	Embolia previa
Angina estable o inestable	Insuficiencia cardíaca congestiva
By pass reciente	
Enfermedad vascular periférica	

AVERROES

AAS tuvo el mismo riesgo de sangrado que
apixaban en pacientes con FA

Stroke 2012 43: 3291

ACC/AHA/HRS 2014 Guidelines

El tratamiento con AAS en FA para la
prevención de ACV es equivalente a...

No tratamiento

ESC/NICE Guidelines

AAS no se recomienda para la prevención
de tromboembolismo en FA en...

ninguna circunstancia

Eur Heart J 2012; 33:2719

BMJ 2014; 348: g3655

HAS-BLED (≥ 3)

HTAS >16o	Si/No
Disfunción hepática	Si/No
Disfunción renal	Si/No
ACV	Si/No
Sangrado	Si/No
RIN lábil	Si/No
> 65	Si/No
Drogas	Si/No
Alcohol	Si/No

Cascada Intrínseca

Casacada Extrínseca



Factor tisular



Inhibidores de FXa:
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban



Inhibidores directos
de trombina:
Dabigatran



Anti vit K
Warfarina
Acenocumarol



Fibrinógeno



Fibrina

Nuevos anticoagulantes orales

- Inhibidores del FXa:

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

- Inhibidores Directos de la Trombina:

Dabigatran

Ensayos clínicos con NACO

	RE-LY (33) (N = 18,113) (3 arms)*	ROCKET-AF (34) (N = 14,264)	ARISTOTLE (35) (N = 18,201)	ENGAGE AF-TIMI 48 (36) (N = 21,105) (3 arms)†
Drug, dose	Dabigatran, 150 mg bid	Rivaroxaban, 20 mg daily	Apixaban, 5 mg bid	Edoxaban, 60/30 mg daily
Adjusted dose?	No	Yes, at randomization only: 15 mg daily if CrCl 30-49 ml/min	Yes, at randomization only: 2.5 mg bid if 2 of: age ≥80 yrs, weight <60 kg, SCr ≥1.5 mg/dl	Yes, at randomization and during study: both doses halved if any 1 of the following: CrCl 30-50 ml/min, weight ≤60 kg, use of verapamil, quinidine, or dronedarone
Design	Randomized open-label	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy
Mean age, yrs	71.5	73	70	72
Prior stroke/ transient ischemic attack/systemic embolism	20%	55%	19%	28%
Mean CHADS ₂	2.2	3.5	2.1	2.8
Warfarin-naïve	50.4%	37.6%	43%	41%
Comparator warfarin INR 2-3	67% TTR (median)	58% TTR (median)	66% TTR (median)	68% (median)
Comparator Warfarin INR 2-3	64% TTR (mean)	55% TTR (mean)	62% TTR (mean)	65% (mean)
Outcome, RR (95% CI)				
Stroke/systemic embolism	0.66 (0.53-0.82)	0.88 (0.75-1.03)	0.79 (0.66-0.95)	0.88 (0.75-1.03)
Ischemic stroke	0.76 (0.60-0.98)	0.94 (0.75-1.17)	0.92 (0.74-1.13)	1.00 (0.83-1.19)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14-0.49)	0.59 (0.37-0.93)	0.51 (0.35-0.75)	0.54 (0.38-0.77)
Major bleeding	0.93 (0.81-1.07)	1.04 (0.90-1.20)	0.69 (0.60-0.80)	0.80 (0.71-0.91)
Intracranial hemorrhage	0.40 (0.27-0.60)	0.67 (0.47-0.93)	0.42 (0.30-0.58)	0.47 (0.34-0.63)
Gastrointestinal bleeding	1.50 (1.19-1.89)	1.39 (1.19-1.61)	0.89 (0.70-1.15)	1.23 (1.02-1.50)
Cardiovascular mortality	0.85 (0.72-0.99)	0.89 (0.73-1.10)	0.89 (0.76-1.04)	0.86 (0.77-0.97)
All-cause mortality	0.88 (0.77-1.00)	0.85 (0.70-1.02)	0.89 (0.80-0.998)	0.92 (0.83-1.01)

Ensayos clínicos con NACO en FA

	RE-LY (33) (N = 18,113) (3 arms)*	ROCKET-AF (34) (N = 14,264)	ARISTOTLE (35) (N = 18,201)
Drug, dose	Dabigatran, 150 mg bid	Rivaroxaban, 20 mg daily	Apixaban, 5 mg bid
Adjusted dose?	No	Yes, at randomization only: 15 mg daily if CrCl 30-49 ml/min	Yes, at randomization only: 2.5 mg bid if 2 of: age ≥80 yrs, weight <60 kg, SCr ≥1.5 mg/dl
Design	Randomized open-label	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy
Mean age, yrs	71.5	73	70
Prior stroke/ transient ischemic attack/systemic embolism	20%	55%	19%
Mean CHADS ₂	2.2	3.5	2.1
Warfarin-naïve	50.4%	37.6%	43%
Comparator warfarin INR 2-3	67% TTR (median)	58% TTR (median)	66% TTR (median)
Comparator Warfarin INR 2-3	64% TTR (mean)	55% TTR (mean)	62% TTR (mean)
Outcome, RR (95% CI)			
Stroke/systemic embolism	0.66 (0.53-0.82)	0.88 (0.75-1.03)	0.79 (0.66-0.95)
Ischemic stroke	0.76 (0.60-0.98)	0.94 (0.75-1.17)	0.92 (0.74-1.13)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14-0.49)	0.59 (0.37-0.93)	0.51 (0.35-0.75)
Major bleeding	0.93 (0.81-1.07)	1.04 (0.90-1.20)	0.69 (0.60-0.80)
Intracranial hemorrhage	0.40 (0.27-0.60)	0.67 (0.47-0.93)	0.42 (0.30-0.58)
Gastrointestinal bleeding	1.50 (1.19-1.89)	1.39 (1.19-1.61)	0.89 (0.70-1.15)
Cardiovascular mortality	0.85 (0.72-0.99)	0.89 (0.73-1.10)	0.89 (0.76-1.04)
All-cause mortality	0.88 (0.77-1.00)	0.85 (0.70-1.02)	0.89 (0.80-0.998)

NACO vs Warfarina

Disminución de ACV

Disminución de hemorragias intracraneales

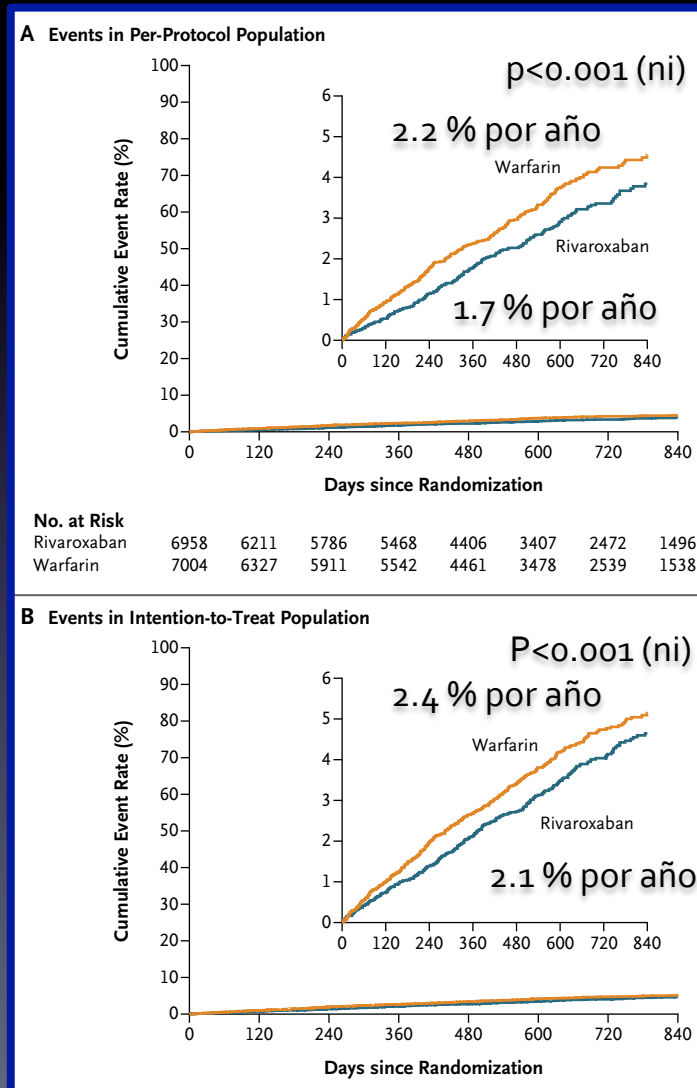
Disminución de la mortalidad global

Sin afectar hemorragias mayores

Aumento de hemorragias digestivas con Rivaroxaban, Dabigatran

Rocket AF

(Rivaroxaban vs warfarina in non valvular atrial fibrillation)



N Engl J Med 2011; 364: 883

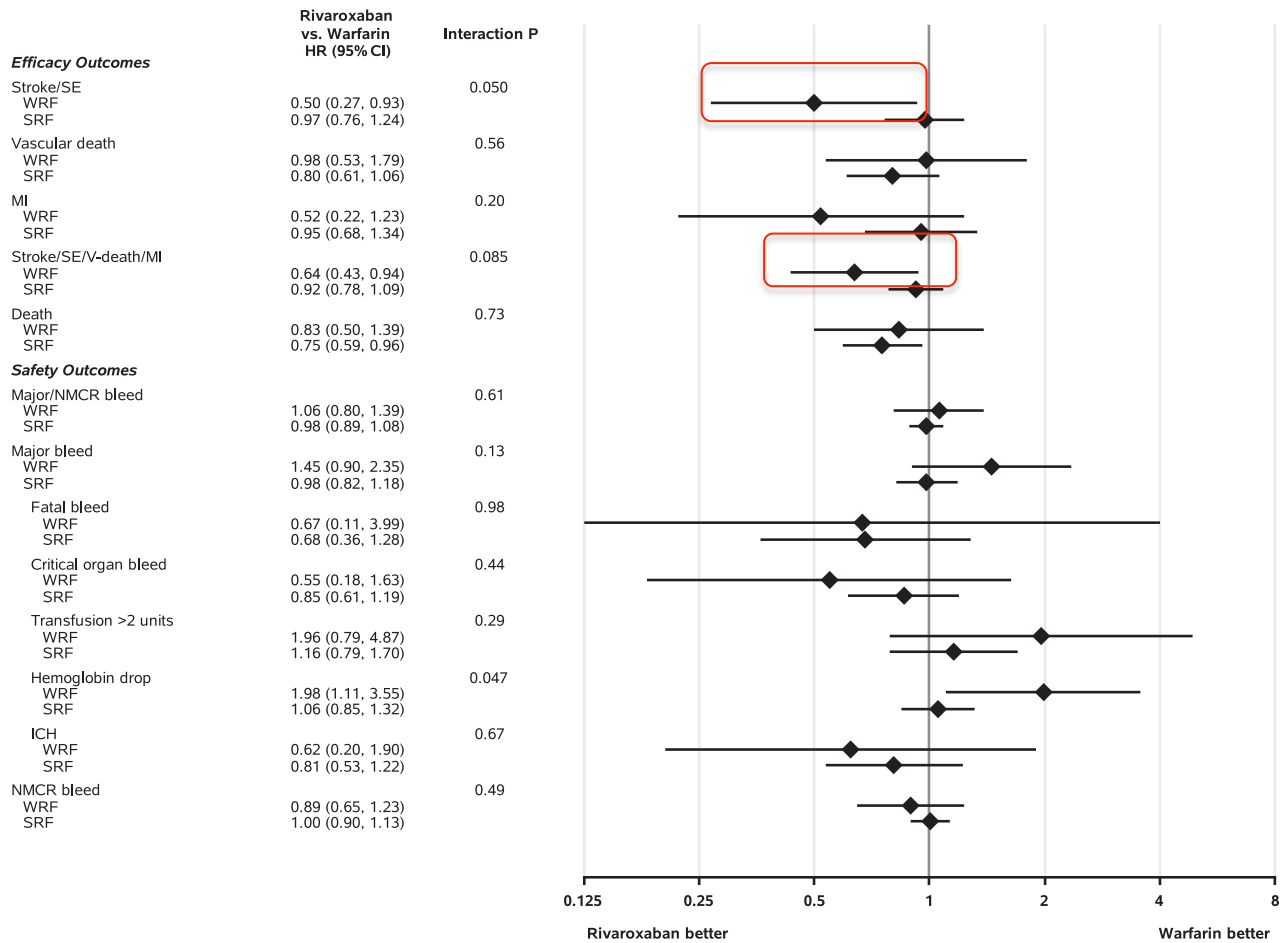
Rocket AF

(Rivaroxaban vs warfarina in non valvular atrial fibrillation)

Tasa de sangrados

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

On-Treatment Outcomes In Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Insights From ROCKET AF



Entre pacientes con empeoramiento intra tratamiento de la función renal, Rivaroxaban se asoció a menores tasas de ACV y embolias periféricas sin aumento de sangrados

Variabilidad de la respuesta a Warfarina

Edad

Sexo

BMI

Medicaciones

Alimentos

Genotipo

Bajo índice terapéutico (VKA)

TTR <58

(más se benefician con NACO)



	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mecanismo de Acción	Inhibidor directo de Trombina	Inhibidor Factor Xa	Inhibidor Factor Xa
Dosis en FANV	150 mg *2	20 mg/dia con la cena	5 mg*2
IR Cl Cr	15-30 ml/m: 75 mg <15: no usar	15-50 ml/m: 15 mg con la comida	>80 a, <60 K, Cr > 1.5: 2.5 mg*2
IH	No modificar en IH moderada	Evitar en IH moderada o asociada a coagulopatía	No usar en IH severa
Interacciones	No usar con inductores de GP-P (rifampicina)	No usar con inhibidores o inductores de CYP ₃ A ₄ y GP-P	No usar con inhibidores o inductores de CYP ₃ A ₄ y GP-P
Efectos adversos	Dispepsia y sangrados	Sangrados	Sangrados

Interacciones medicamentosas

	Mechanism of Drug Interaction	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Apixaban (Eliquis) (109)
Carbamazepine	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Clarithromycin	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban
Dronedarone	P-gp inhibitor	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	No specific recommendations	No specific recommendations
Itraconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban
Ketoconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban
Phenytoin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Rifampin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Ritonavir	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban
St. John's wort	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use

Monitoreo de NACO

- Laboratorio basal: Hb, hto, función hepática y renal, RIN/TP
 - En cada visita: sangrados, adherencia, EA, medicación concomitante
 - Anualmente: laboratorio basal
 - Cl Cr 30-60, >75 a ó frágiles: FR c/6 meses
 - Cl Cr 15-30: FR c/3 meses
- Cl Cr/10

Ecuación de Cockcroft-Gault

$$\frac{[(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \times 0.85 \text{ (F)}]}{[72 \times \text{CR (ml/dl)}]}$$

Cambio de anticoagulantes

Conversión	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
De warfarina a NACO	RIN <2	RIN <3	RIN <2
De NACO a Warfarina	Parenteral y warfarina cuando corresponda próxima dosis de Apixaban	Parenteral y warfarina cuando corresponda próxima dosis de Rivaroxaban	ClCr >50, empezar W 3 días antes de suspender D 30-50, 2 días antes 15-30, 1 día antes <15, ?
De NACO a parenteral	Empezar al momento de siguiente dosis de A	Empezar al momento de siguiente dosis de R	CL Cr >30, a las 12 hs de la última dosis <30 a las 24 hs
De NACO a NACO	Con la próxima dosis	Con la próxima dosis	??
De parenteral a NACO	Con la siguiente dosis	HBPM: 0-2 antes de la siguiente dosis nocturna y omitir HBPM No fraccionada: al suspender	HBPM: 0-2 antes de la siguiente dosis nocturna y omitir HBPM No fraccionada: al suspender
Suspensión temporal de NACO	Mod. o alto R de sangrado: 48 hs antes Bajo R: 24 hs	24 horas antes	ClCr >50: 24-48 hs antes <50: 3-5 días antes

Sangrados Mayores

SNC, pericardio, intraocular, retroperitoneo, intraarticular, síndrome compartimental

Caída de > 2g/dl de Hb

Requiere transfusión de por lo menos 2 U

Requiere corrección quirúrgica

Requiere agentes vasoactivos EV

Sangrados no mayores, clínicamente relevantes

Hospitalización o elevar el nivel de cuidados

Control médico o quirúrgico

Cambio en el tratamiento anticoagulante

Sangrados Menores

Autolimitados

No requiere visita médica

No requiere tratamiento

Como minimizar riesgo de sangrado?

- Seleccionar la dosis correcta del NACO para cada paciente y para cada patología
- Evitar anti agregantes plaquetarios y AINE
- Determinar función renal al inicio y durante el seguimiento (Cockcroft-Gault) ($Cl-Cr/10$)

NACO y función renal

eCrCl, mL/min*	Apixabant†	Dabigatran	Edoxaban‡	Rivaroxaban
>90	5 or 2.5 mg twice daily	150 mg twice daily	60 mg once daily	20 mg once daily with evening meal
51–90	5 or 2.5 mg twice daily	150 mg twice daily	60 mg once daily	20 mg once daily with evening meal
31–50	5 or 2.5 mg twice daily	150 mg twice daily	30 mg once daily	15 mg once daily with evening meal
15–30	5 or 2.5 mg twice daily	75 mg twice daily	30 mg once daily	15 mg once daily with evening meal
<15 not on dialysis	5 or 2.5 mg twice daily	Not recommended	Not recommended	Not recommended
<15 on dialysis	5 or 2.5 mg twice daily	Not recommended	Not recommended	Not recommended

FC y FD de NACO

	APIXABAN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
Mecanismo de Acción	FXa	trombina	FXa
Biodisponibilidad	66%	6.5%	80%
Prodroga	NO	SI	NO
Vida 1/2	8-13 hs	12-14 hs	1-13 hs
Clearance renal	25%	80%	66% (mitad como droga inactiva)

Start-up for Dabigatran

1. Non-valvular AF
2. DVT and PE
3. DVT/PE prevention

CrCl \leq 30 ml/min

Active pathological bleeding or conditions with high risk of bleeding ☹️

Significant liver failure ($>2 \uparrow$ ALT/AST)

History of a serious hypersensitivity reaction to Dabigatran

Concomitant treatment with:
dronedarone, ketakonazol, itraconazol, voriconazol, posaconazole; rifampicin; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital

Fulfill **indication** for NOAC?

YES

NO

Choose other OAC

CrCl \geq 30 ml/min ?

YES

NO

Contraindication?

NO

YES

Currently on VKAs?

NO

YES

<60 % of INR in therapeutic range
 Haemorrhagic stroke
 Ischaemic stroke under optimal INR range
 Patient preference

SUITABLE FOR DABIGATRAN §

At least 1 of:

- Age \geq 80 years
- Concomitant treatment with Verapamil

2 or more:

- Age 75-80 years
- Weight $<$ 60 kg
- CrCl 30-49 ml/min
- Concomitant treatment with antiplatelet, NSAID, steroids
- Thrombocytopenia
- History or non-sever active GI bleeding
- HAS BLED \geq 3

0 or 1 of ★:

110 mg/12h

150 mg/12h

Start-up for Rivaroxaban

1. Non-valvular AF
2. DVT and PE
3. DVT/PE prevention

CrCl \leq 15 ml/min

Active pathological bleeding or conditions with high risk of bleeding ☞

Chronic liver disease (**Child Pugh B/C**) or liver disease with coagulopathy

History of a serious hypersensitivity reaction to rivaroxaban

Pregnancy, lactation

Concomitant use with **HIV protease inhibitors**: lopinavir; ritonavir; indinavir; **ketakonazol, itraconazol, voriconazol, posaconazole**

Special caution:

- Concomitant treatment with: dronedarone
- Paediatric population

Fulfill **indication** for NOAC?

NO

Choose other OAC

YES

CrCl \geq 15 ml/min ?

NO

YES

Contraindication?

YES

NO

Currently on VKAs?

NO

YES

<60 % of INR in therapeutic range
Patient preference

SUITABLE FOR RIVAROXABAN §

• CrCl \geq 50 ml/min

20 mg/24h

• CrCl 15-49 ml/min **

• **2 or more:**

- Age \geq 75 years
- Weight < 60 kg
- HAS BLED \geq 3
- Concomitant treatments *

15 mg/24h

Start-up for Apixaban

1. Non-valvular AF
2. DVT and PE
3. DVT/PE prevention

CrCl \leq 15 ml/min

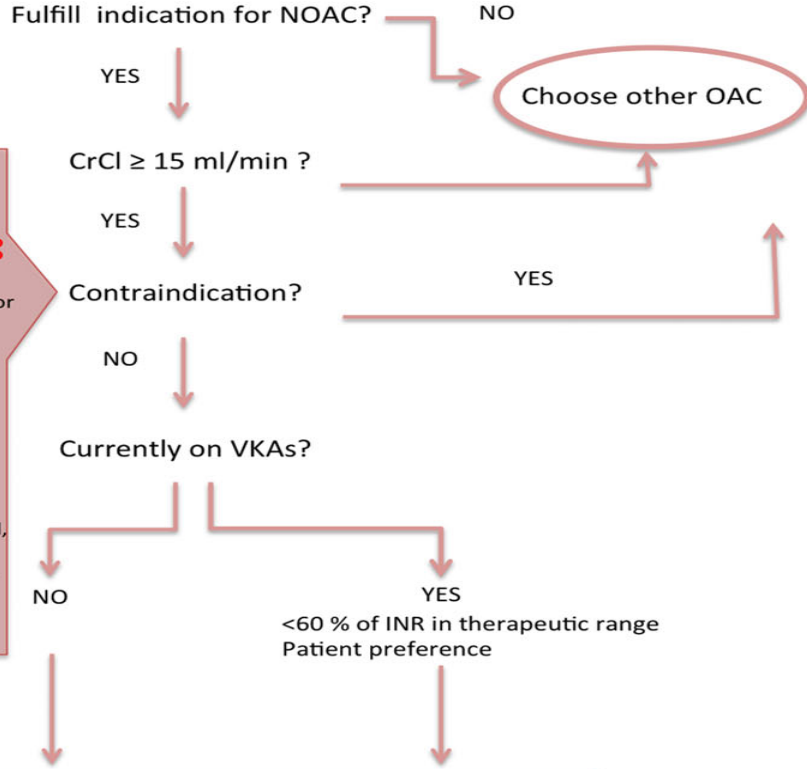
Active pathological bleeding or conditions with high risk of bleeding ☞

Chronic liver disease (**Child Pugh B/C**) or liver disease with coagulopathy

History of a serious hypersensitivity reaction to rivaroxaban

Special caution with

- ALT/AST \uparrow x 2
- **Concomitant treatments:** ketakonazol, itraconazol, voriconazol, posaconazole; lopinavir; ritonavir; indinavir; rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital



SUITABLE FOR APIXABAN §

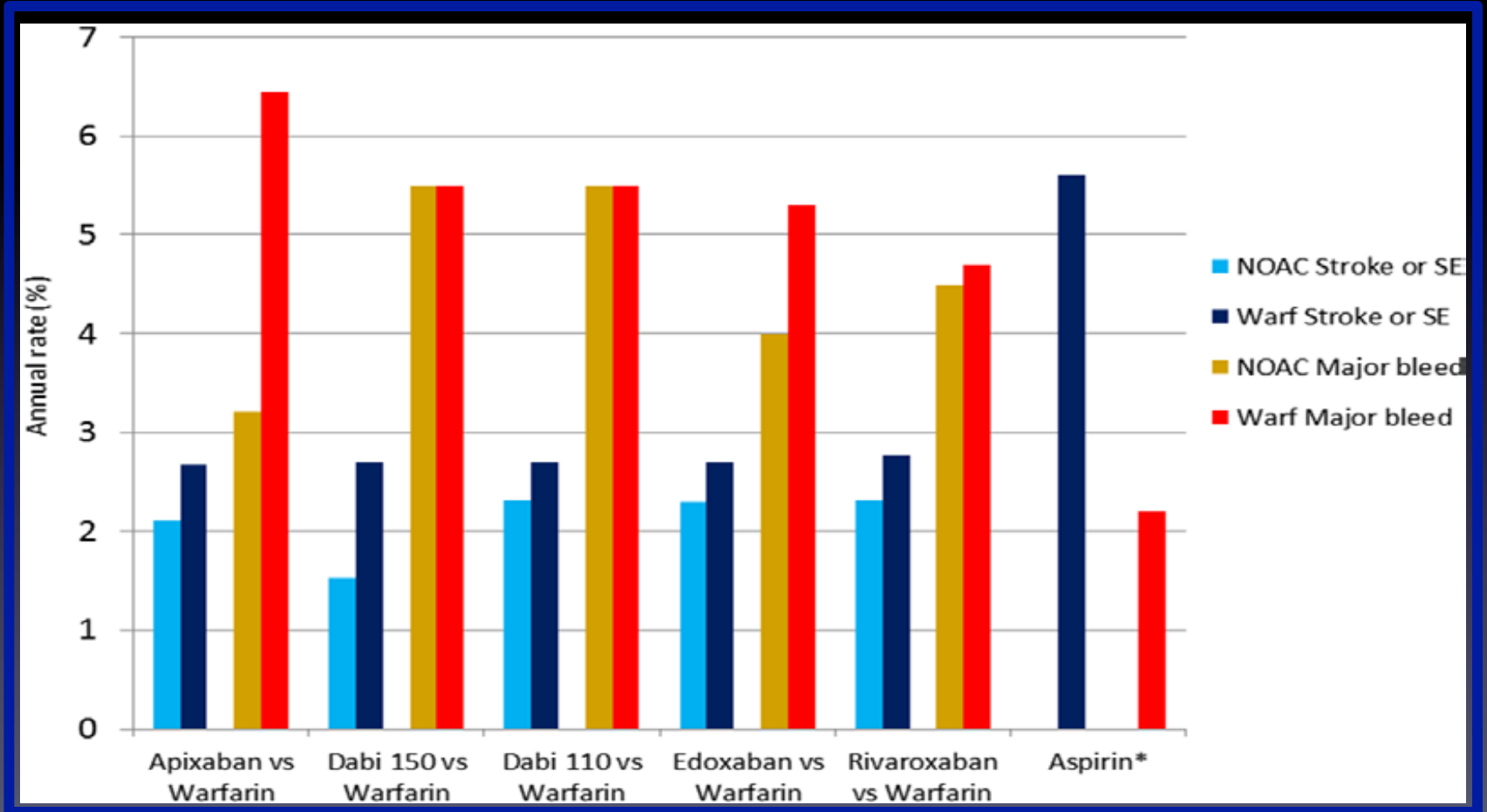
- CrCl \geq 50 ml/min
- CrCl 30-50 ml/min and < 80 years and > 60 kg

- CrCl 15-29 ml/min **
- **2 or more:**
 - Creatinine \geq 1.5 mg/dl
 - Age \geq 80 years
 - Weight \leq 60 kg

5 mg/12 h

2.5 mg/12 h

Pacientes con FR \leq 50 mL/min



Incidencia de sangrados y tromboembolias según función renal

	GFR (mL/min/1.73m ²)				All patients
	<30	30-59	60-89	≥90	
Primary endpoints					
Thromboembolism	0.53 (0.27-1.05)		0.78 (0.46-1.32)	3.14 (1.11-8.88)*	0.80 (0.55-1.17)
Major bleeding	3.58 (1.48-8.65)**	0.77 (0.50-1.17)	0.39 (0.25-0.62)***	0.28 (0.10-0.81)*	0.57 (0.43-0.76)***
Secondary endpoints					
Intracranial bleeding	0.25 (0.06-1.06)		0.29 (0.08-1.00)*	0.62 (0.07-5.70)	0.30 (0.12-0.70)**
GI bleeding	4.50 (1.60-12.68)**	0.97 (0.60-1.57)	0.48 (0.29-0.81)**	0.19 (0.04-0.81)*	0.69 (0.50-0.94)*

Favors warfarin

Favors dabigatran

Paso 1 Revisión

Suspender anticoagulación (vida $\frac{1}{2}$ corta) y antiagregación

Ver tiempo de última dosis

Ver medicación concomitante (interacciones)

Comorbilidades (ICC)

Hemograma con plaquetas, función renal y hepática, TP, TTPa

Mantener volúmen

Identificar origen del sangrado y evaluar transfusión

Paso 2 Remoción

Lavado gástrico si la ingesta fue reciente con NACO

Carbón activado

Diálisis (Dabigatran)

Paso 3 Reparación

Ver necesidad de reparación quirúrgica

Paso 4 Reversión

Antagonistas Vit K

Vit K

PFC

Complejo F₄-PT []

Plaquetas

NACO

Complejo F₄-PT []

(Fs II, IX, X)

(Fs II, IX, X, VII)

aPT [] (Fs VIIa, naFs II,

IX, X)

Plaquetas

Exámenes de laboratorio para evaluar actividad anticoagulante

Dabigatran: aPTT

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

TP

Exámenes de laboratorio para evaluar actividad anticoagulante

Target	Drug	Test	Manufacturers
Thrombin	Dabigatran	Diluted thrombin time	Hyphen-BioMed, Neuville-Sur-Oise, France
		TT normal excluye [D]	Instrument Laboratory, Bedford, MA
		Ecarin chromogenic assay	Diagnostica Stago, Asnieres, France
Factor Xa	Rivaroxaban	Calibrated anti-factor Xa	Hyphen-BioMed
			Instrument Laboratory
			Diagnostica Stago
			Technoclone, Vienna, Austria
	Apixaban	Calibrated anti-factor Xa	Hyphen-BioMed
			Diagnostica Stago
			Technoclone
Edoxaban	Calibrated anti-factor Xa	Diagnostica Stago (not yet commercially available)	

Antídotos

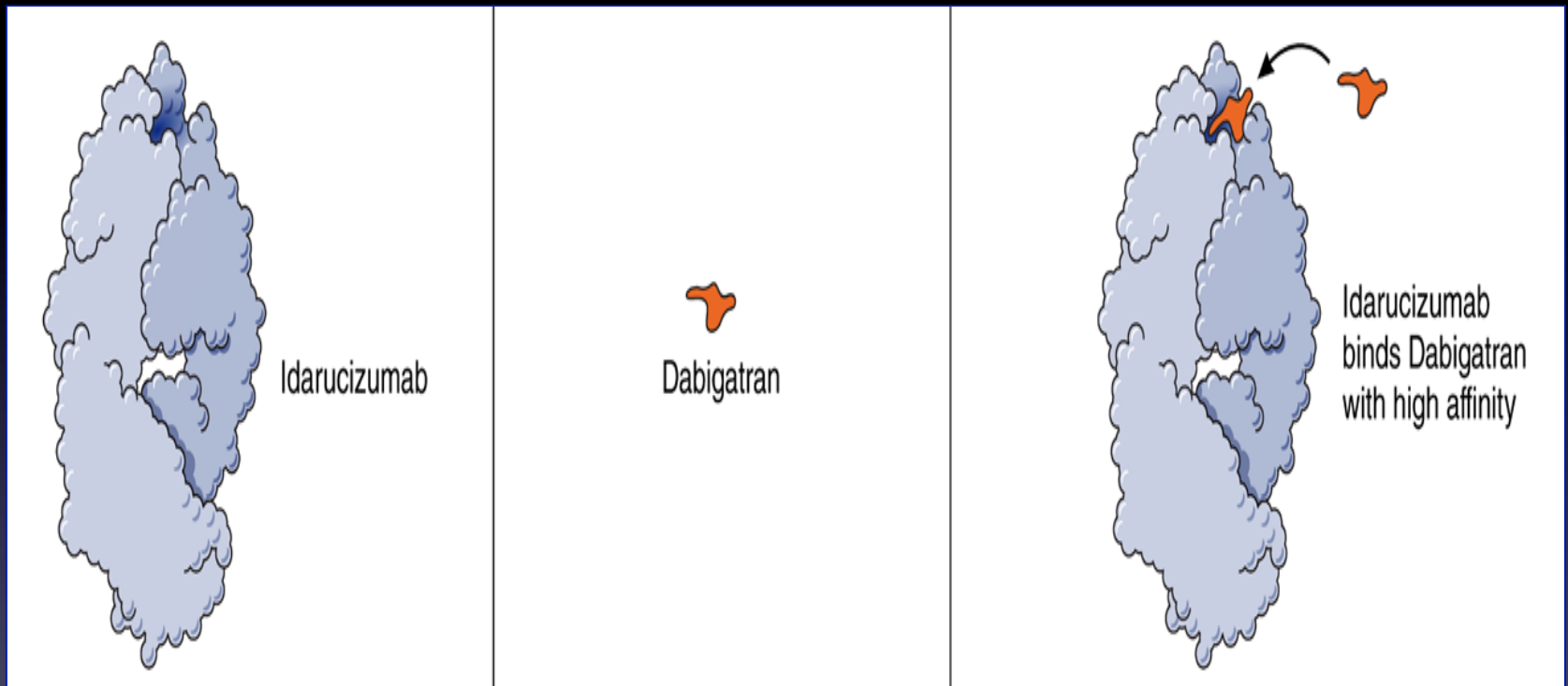
Idarucizumab (anticuerpo para dabigatran)

Andexanet alfa (se une a inhibidores de FXa)

Aripazina (para inhibidores FXa, dabigatran, heparina)

Idarucizumab

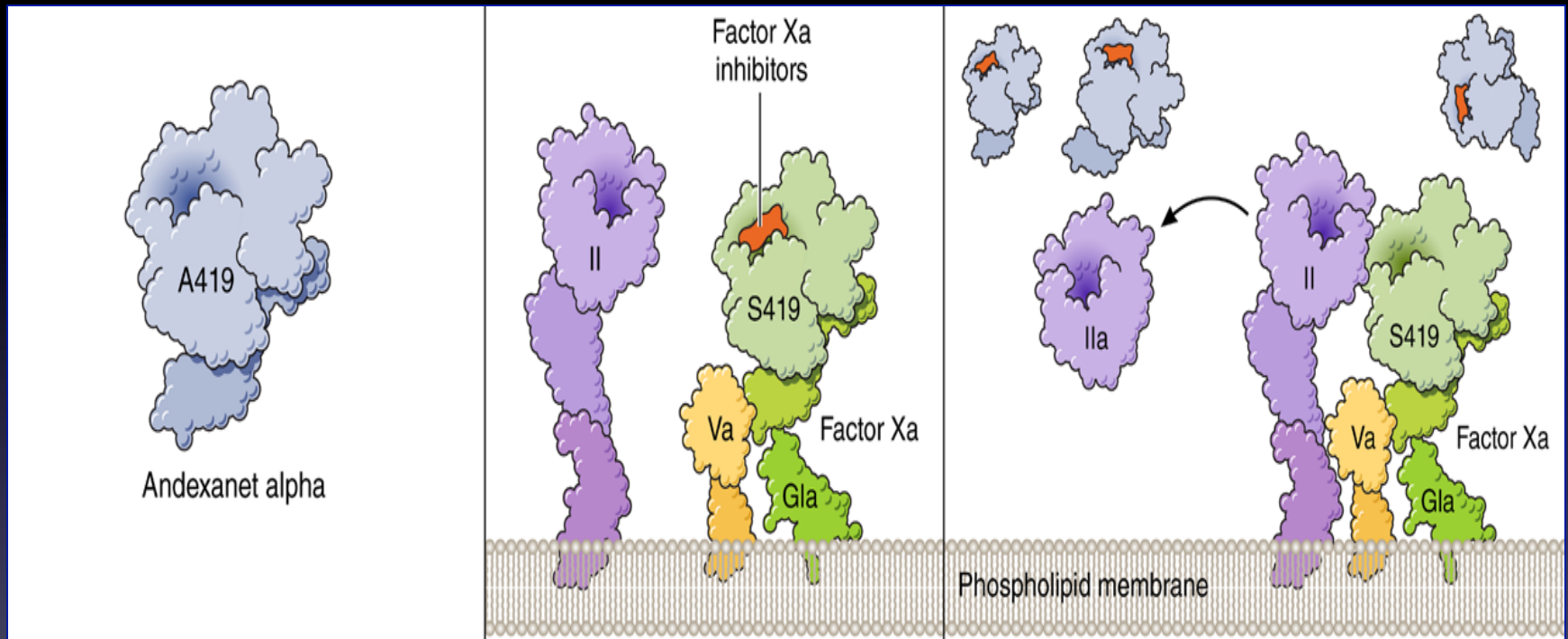
Idarucizumab (RE-VERSE AD)



AC Monoclonal Humanizado con 350 veces mayor afinidad que la trombina por el dabigatran en forma irreversible

Andexanet alfa

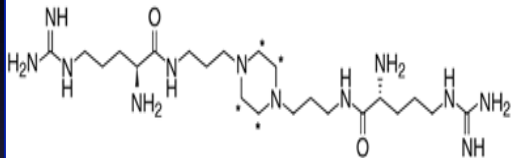
Andexanet alfa (ANEXA-A/ANEXA-R/ANEXA-4)



Revierte efectos de inhibidores directos e indirectos (HBPM-Fondaparinux) de **FXa** a través de antitrombina

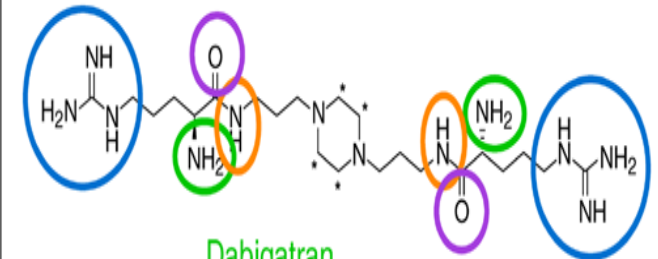
Aripazina=Ciraparantag

Ciraparantag



Ciraparantag (PER977)

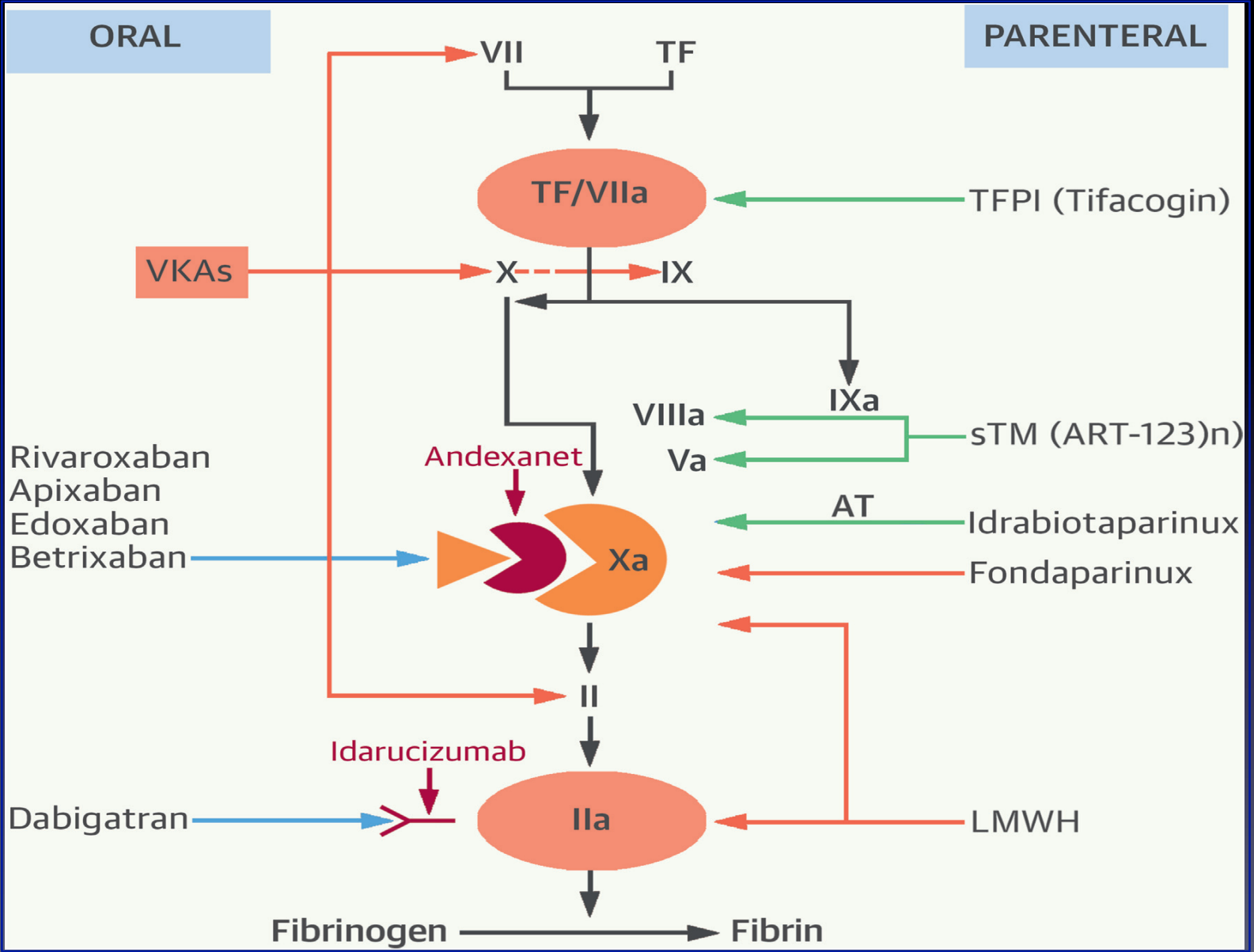
- Apixaban
- Argatroban
- Edoxaban
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- UFH
- LMWH
- Fondaparinux



- Dabigatran
- Edoxaban
- Dabigatran
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban
- Argatroban
- UFH/LMWH
- UFH/LMWH
- UFH/LMWH
- Edoxaban
- Rivaroxaban
- Rivaroxaban
- UFH/LMWH
- Edoxaban
- Apixaban

Computer-aided energy minimization modeling predicts 8 non-covalent binding sites on ciraparantag for NOACs or heparins

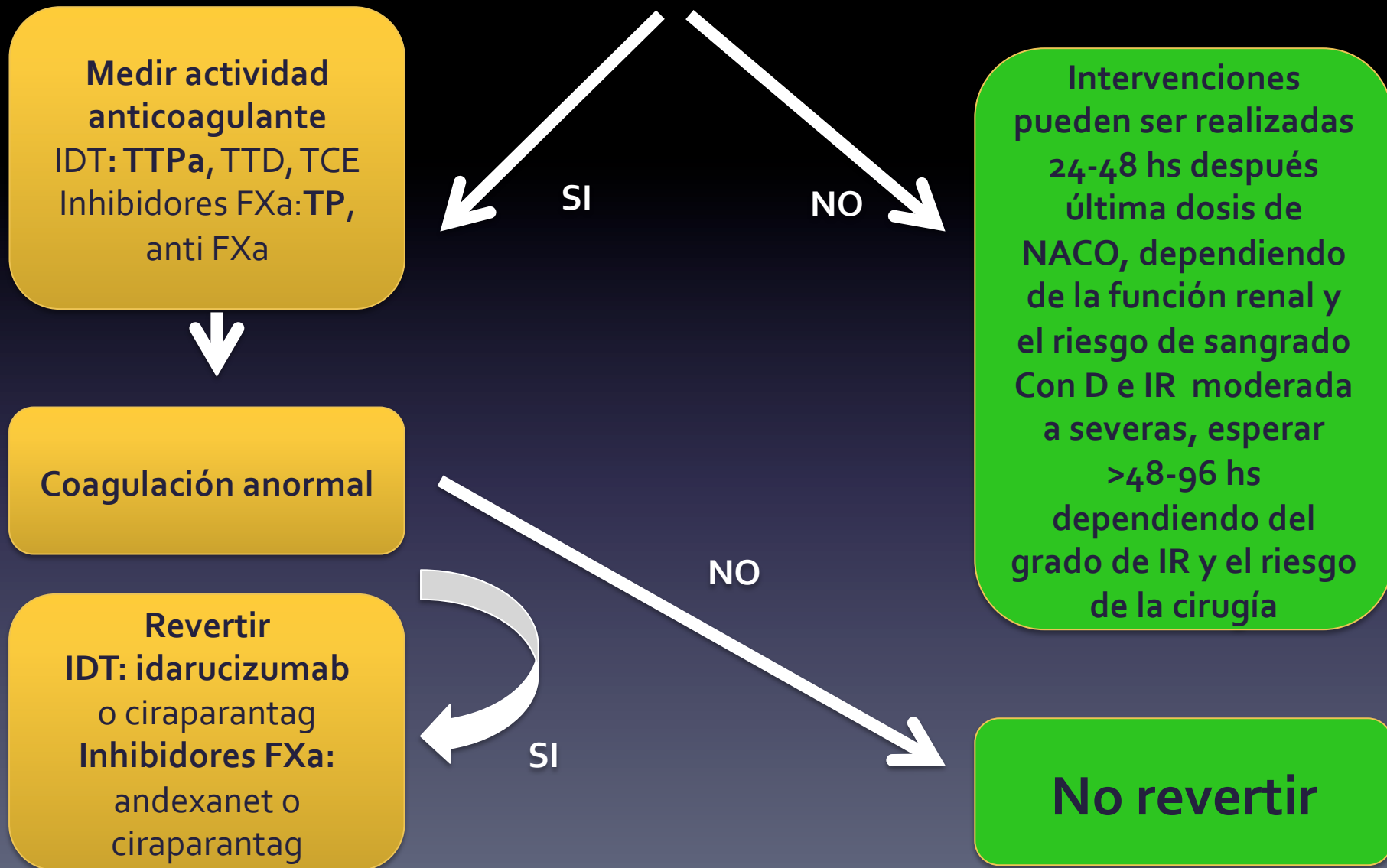
Molécula pequeña sintética



Cual es el mejor antídoto para
hemorragias para los NACO?

Tiempo

Se requiere hemostasia normal y cirugía en <24 horas?



NACO y Antitrombóticos

RE-LY: el riesgo de sangrado mayor aumenta cuando se agregan antiplaquetarios a warfarina (2.8 vs 4.8) o dabigatran (2.6 vs 4.4) (%/año)

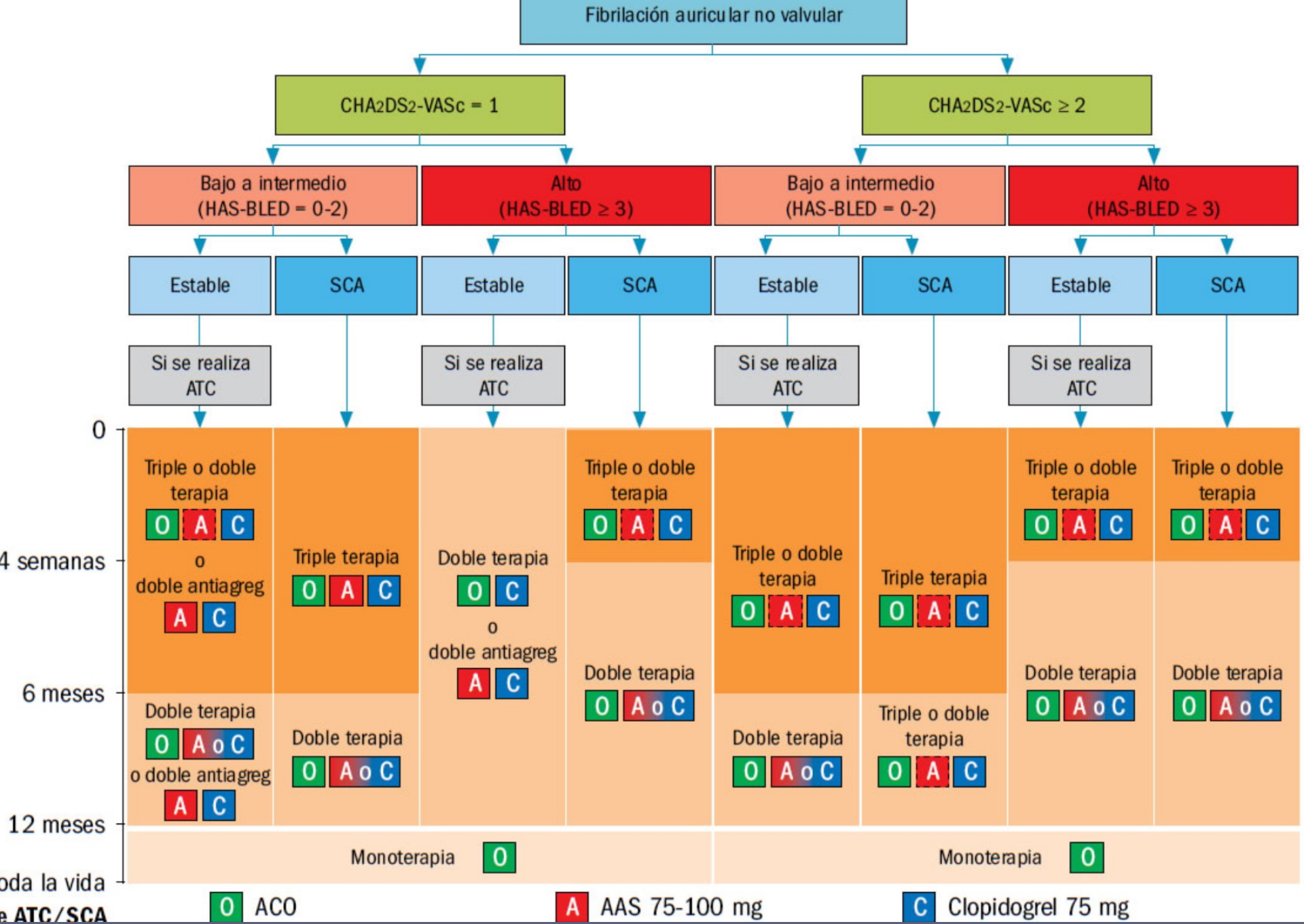
ARISTOTLE: el riesgo de sangrado aumenta cuando se combinan antiagregantes a warfarina o apixaban (mayor en el caso de warfarina)

RE-DUAL PCI: dabigatran +inhibidor P₂Y₁₂ vs warfarina + inhibidor P₂Y₁₂ +AAS 100

PIONEER-AF PCI: rivaroxaban 15 día+nhibidor P₂Y₁₂

rivaroxaban 2.5 *2+inhibidor P₂Y₁₂ +AAS 100

VKA (RIN 2-3)+inhibidor P₂Y₁₂ +AAS 100



Pacientes con FA en tratamiento con warfarina o NACO y requieren stent

SCA con
tto médico

SCA con stent

Stent
programado

0-12 m
desde
SCA

>12 m
desde
SCA

Triple
terapia

Warfarina
y AAS

AC con/sin
antiplaquetario
único

Baja dosis de
AAS
Acceso radial
Warfarina: RIN
2-2.5
Clopidogrel si
necesita triple
terapia

Evitar GPIIb/IIIa
Acceso radial
BMS
Baja dosis de AAS
Precaución con
triple terapia
Con warfarina: RIN
2-2.5

Stent coronario en terapia
antiagregante dual y desarrollan FA

<1 mes con stent de metal
<6 meses con stent con drogas

>1 mes con stent de metal
>6 meses con stent con drogas

Nuevo comienzo
de FA

Nuevo comienzo
de FA

CHA₂DS₂-VASC
Score 0-1

CHA₂DS₂-VASC
Score 2 o mayor

Warfarina o
NACO solos

DAPT
sola

Warfarina y DAPT
(triple terapia lo más corta
posible dependiendo de
stent programado vs SCA)

Queda algún lugar en la terapéutica para inhibidores de vitamina K?

Insuficiencia renal severa (clearance < 15 mL/h)

Prótesis mecánica

Valvulopatías hemodinámicamente significativas

Anticoagulación y cirugía

Intervenciones de bajo riesgo de sangrado	Intervenciones de alto riesgo de sangrado
Biopsia por endoscopia	Cirugía torácica
Biopsia prostática o vesical	Cirugía abdominal
Estudio EFS o ablación por radiofrecuencia	Cirugía ortopédica mayor
Angiografía	Biopsia hepática
MPD o cardiodesfibrilador	Biopsia renal
Cataratas, extracciones dentales, anestesia peridural	Anestesia espinal o peridural; punción lumbar
Cirugía dermatológica	Resección prostática transuretral
Intervenciones coronarias percutáneas	Ablación de venas pulmonares
Artroplastía total de rodilla	Ablación de taquicardias ventriculares
Cirugía artroscópica	

Riesgo quirúrgico de embolia

Riesgo	Válvulas mecánicas	Fibrilación auricular	TVP
Alto	Prótesis valvular mitral Válvulas protésicas aórticas ("cage-ball, tilting disc") ACV/TIA < 6 meses	CHADS ₂ 5-6 ACV/TIA < 3 meses Enfermedad valvular reumática	TVP < 3 meses Trombofilia severa
Moderado	Aórtica bicúspide y otro factor de riesgo	CHADS ₂ 3-4	TVP 3-12 meses Trombofilia no severa TVP recurrente Cáncer activo
Bajo	Aórtica bicúspide sin otro factor de riesgo	CHADS ₂ 1-2 ó < No ACV/TIA previo	TVP > 12 meses sin otro factor de riesgo

Anticoagulación y procedimientos

Fármaco	Intervalo recomendado entre ultima dosis y procedimiento
Warfarina Acenocumarol	1-8 días
Heparina no fraccionada	IV 2-6 horas SC 12-24 horas
HBPM	24 horas
Dabigatran	1-2 días
Rivaroxaban	>1 día
Apixaban	1-2 días

Anticoagulación y procedimientos II

Droga	Cirugía de bajo riesgo hemorrágico	Cirugía de alto riesgo hemorrágico
Dabigatran	Reiniciar a las 24 horas de la cirugía 150 mg*2	Reiniciar 48-72 horas de la cirugía 150 mg *2. En pacientes de alto riesgo embólico 1 dosis diaria de 110-150 mg a partir de las 12 horas de la cirugía, durante las primeras 48 horas
Rivaroxaban	Reiniciar a las 24 horas de la cirugía 20 mg 1 vez al día	Reiniciar 48-72 horas de la cirugía 20 mg 1 vez al día. En pacientes de alto riesgo embólico 1 dosis diaria de 10 mg a partir de las 12 horas de la cirugía, durante las primeras 48 horas
Apixaban	Reiniciar a las 24 horas de la cirugía 5 mg *2	Reiniciar 48-72 horas de la cirugía 5 mg *2. En pacientes de alto riesgo embólico 1 dosis diaria de 2.5*2 mg a partir de las 12 horas de la cirugía, durante las primeras 48 horas

Anticoagulación Puente

Los anticoagulantes orales no deben interrumpirse en procedimientos de bajo riesgo de sangrado

Debe considerarse el puente en pacientes de alto riesgo de tromboembolia sin excesivo riesgo de sangrado.

Aquellos con bajo riesgo de tromboembolia no deben puentearse

El riesgo de tromboembolia periprocedimiento en general, es muy bajo

Los casos intermedios deben analizarse individualmente

En general el riesgo de sangrado es mayor que el riesgo de embolia

Debe considerarse si aún es necesaria la anticoagulación

Debe evaluarse posponer cirugía hasta que disminuya riesgo de tromboembolia

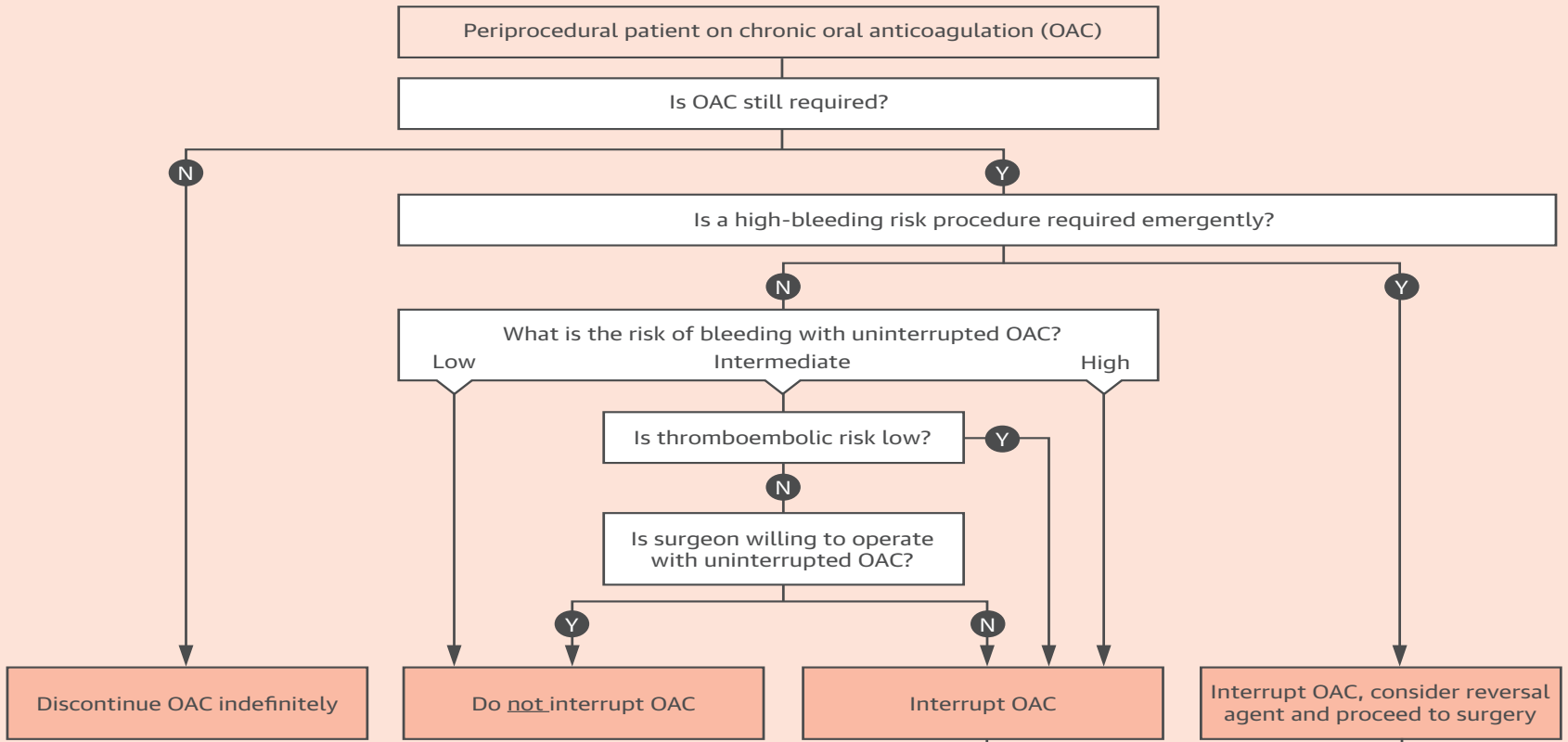
"BRIDGE TRIAL"

- Paciente de riesgo moderado de TE (CHADS₂: 2.3)
- FA valvulares y no valvulares
- Puente a HBPM vs placebo
- TE: 0.4% pl vs 0.3% HBPM (p= 0.01 para no inferioridad)
- Sangrados mayores : 1.3% pl vs 3.2% HBPM (p=0.005)
- Sangrados menores: 12% pl vs 20.9% HBPM (p=0.001)

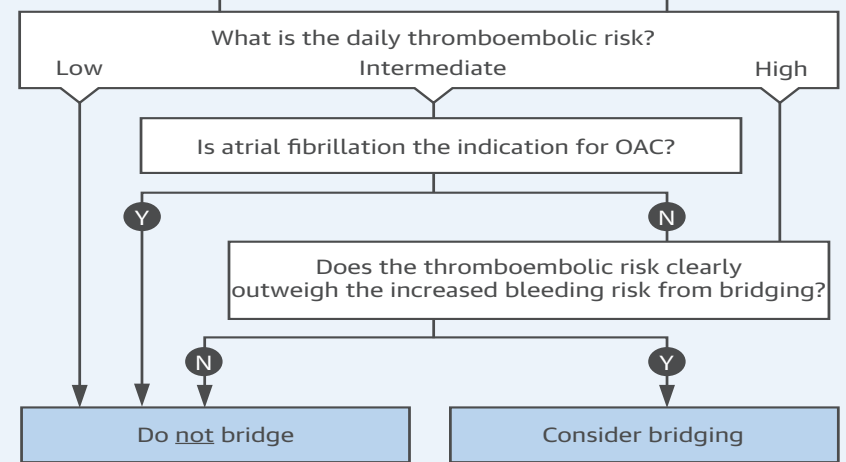
PERIOP₂

A double Blind Randomized Control Trial of Post-Operative
Low Molecular Weight Heparin Bridging Therapy Versus
Placebo Bridging Therapy for Patients Who Are at High Risk
for Arterial Thromboembolism

DECISION TO INTERRUPT OAC



DECISION TO BRIDGE WITH ANTICOAGULANTS



Ablación y Cardioversión

- Se puede realizar cardioversión eléctrica bajo tratamiento con NACO siempre y cuando exista certeza de adherencia a tratamiento en las 3 semanas previas. Caso contrario...eco transesofágico.
- Luego de ablación efectiva de venas pulmonares, se suspende AC a los 3 meses en paciente de bajo riesgo. Caso contrario se continúa.
- Luego de CV eléctrica o farmacológica, se continúa anticoagulación 4 semanas salvo en CHA₂DS₂-VASc de 0. Si es mayor de 2... se continúa.

Bajo riesgo de sangrado

Alto riesgo de sangrado

Suspender
NACO

24 horas
previas

Suspender
NACO

48 horas
previas

Reiniciar
NACO

6-8 horas
después de una
hemostasia
completa

Reiniciar
NACO

Considerar
riesgo de
sangrado frente
a riesgo de
embolias

NACO y pruebas de laboratorio

NACO	TP	KPTT	TT	Tiempo de ecarina	Anti FXa
Dabigatran	↑ ↔	↑↑	↑↑↑	↑	↔
Rivaroxaban	↑ ↔	↑ ↔	↔	↔	↑
Apixaban	↑ ↔	↑ ↔	↔	↔	↑

NACO vs Inhibidores de vit K: Conclusiones

- Inhiben a la trombina (dabigatran) ó al FXa (rivaroxaban-apixaban)
- Tienen rápido comienzo y fin de su acción farmacológica (comparado a antagonistas de vit K)
- Ausencia de interacciones con alimentos ricos en vit K
- Menores interacciones medicamentosas
- FC y FD predecibles lo que permite administrarlos en dosis fijas sin monitoreo de coagulación rutinario

NACO vs inhibidores de vit K:

Conclusiones II

- Como clase farmacológica tienen mejor perfil de riesgo/beneficio que los antagonistas de vit K (warfarina)
- La eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos es por lo menos similar a warfarina
- Pero...Son más seguros con respecto a sangrados, especialmente hemorragia intracranial
- Si hubiera sangrado, el pronóstico es mejor que con warfarina
- El riesgo de sangrado con algunos NACO es similar al de aspirina
- Reducen la mortalidad en pacientes con FA respecto a warfarina
- Desde el punto de vista económico son más costo beneficiosos

NACO y TVP

Ensayos clínicos con NACO en TVP

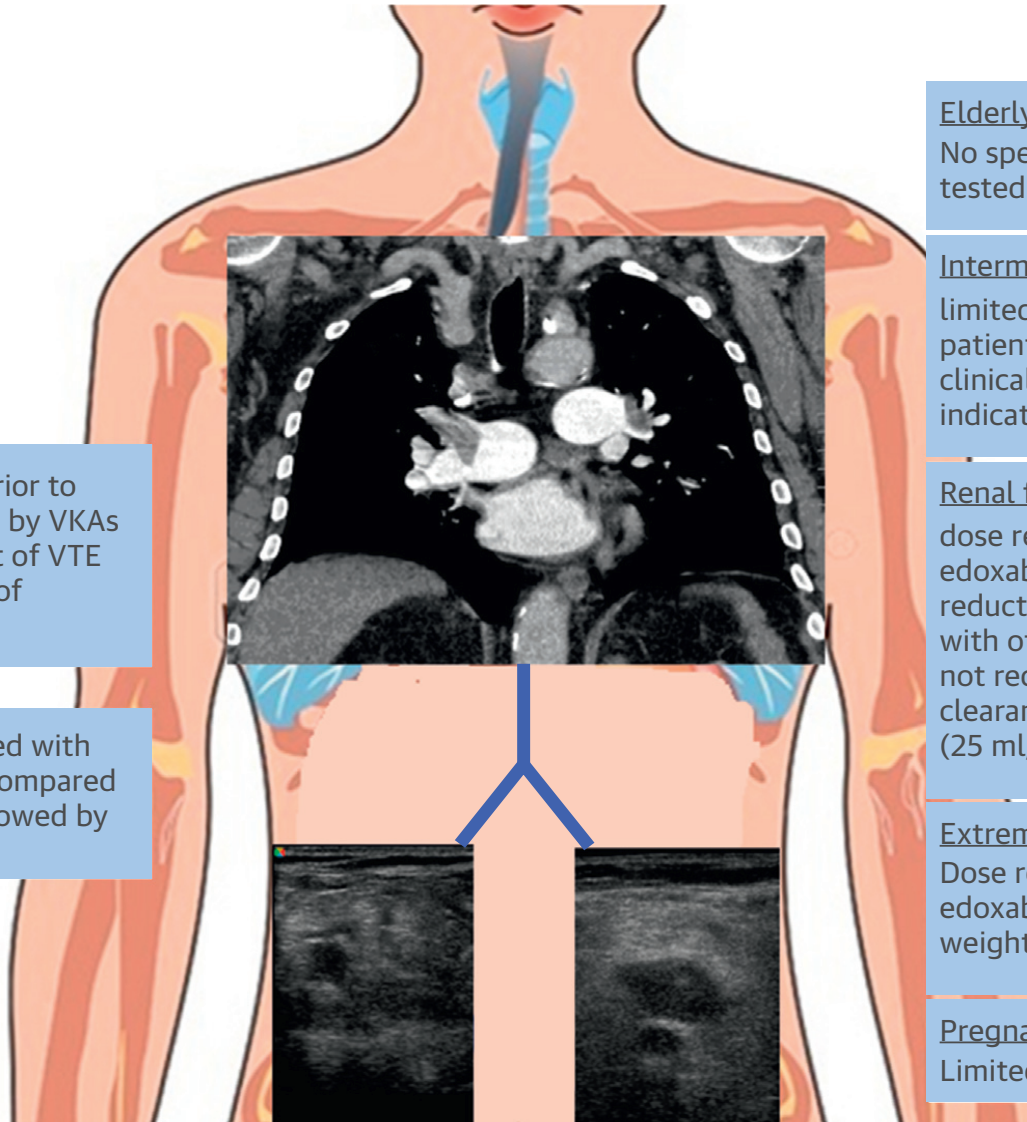
Trial Name (Ref. #)	Design	Treatments	Duration (months)	Patients	TTR (%)	Efficacy Outcome	Safety Outcome
RE-COVER, 2009 (37)	DB	Enoxa/dabigatran (150 mg bid) Enoxa/warfarin	6	2,539 acute VTE	60	Recurrent VTE or VTE-related death: 2.4% enoxa/dabigatran, 2.1% enoxa/warfarin	Major/clinically relevant nonmajor bleeding: 5.6% dabigatran, 8.8% warfarin
RE-COVER II, 2011 (38)	DB	Enoxa/dabigatran (150 mg bid) Enoxa/warfarin	6	2,539 acute VTE	57	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% dabigatran, 2.2% warfarin	Major/clinically relevant nonmajor bleeding: 5.0% dabigatran, 7.9% warfarin
EINSTEIN-DVT, 2010 (39)	Open-label	Rivaroxaban (15 mg bid for 3 weeks, then 20 mg od) Enoxaparin/VKA	3, 6, or 12	3,449 acute DVT	58	Recurrent VTE: 2.1% rivaroxaban, 3.0% enoxa/warfarin	Major/clinically relevant nonmajor bleeding: 8.1% rivaroxaban, 8.1% enoxa/warfarin
EINSTEIN-PE, 2012 (40)	Open-label	Rivaroxaban (15 mg bid for 3 weeks, then 20 mg od) Enoxa/VKA	3, 6, or 12	4832 acute PE	63	Recurrent VTE: 2.1% rivaroxaban, 1.8% enoxa/VKA	Major/clinically relevant nonmajor bleeding: 10.3% rivaroxaban, 11.4% enoxa/VKA
AMPLIFY, 2013 (41)	DB	Apixaban (10 mg bid for 7 days, then 5 mg bid) Enoxa/warfarin	6	5,395 acute VTE	61	Recurrent VTE or VTE-related death: 2.3% apixaban, 2.7% enoxa/VKA	Major bleeding: 0.6% apixaban, 1.8% enoxa/warfarin
Hokusai, 2013 (42)	DB	LMWH/edoxaban (60 mg od or 30 mg od) UFH or LMWH/warfarin	≤12	8,292 acute VTE	63	Recurrent VTE: 3.2% enoxa/edoxaban, 3.5% enoxa/warfarin	Major/clinically relevant nonmajor bleeding: 8.5% enoxa/edoxaban, 10.3% enoxa/warfarin

Ensayos clínicos con NACO en TVP (tratamiento extendido)

TABLE 5 Main Results of Phase III Studies With NOACs for Extended Treatment of VTE

NOAC (Ref. #)	Study	N	Treatment	Duration (months)	Efficacy Outcome	Safety Outcome
Dabigatran (85)	RE-MEDY	2,856	Dabigatran 150 mg bid vs. warfarin (INR 2-3)	18-36	Recurrent VTE: 1.8% with dabigatran, 1.3% with warfarin	Major bleeding: 0.9% with dabigatran, 1.8% with warfarin
	RESONATE	1,343	Dabigatran 150 mg bid vs. placebo	6	Recurrent VTE: 0.4% with dabigatran, 5.6% with warfarin	Major bleeding: 0.3% with dabigatran, 0 with placebo
Rivaroxaban (39)	EINSTEIN-extension	602	Rivaroxaban 20 mg daily vs. placebo	6 or 12	Recurrent VTE: 1.3% with rivaroxaban, 7.1% with placebo	Major bleeding: 0.7% with rivaroxaban, 0 with placebo
Apixaban (86)	AMPLIFY-extension	2,486	Apixaban 2.5 mg bid vs. placebo	12	Recurrent VTE and death: 1.7% with apixaban, 8.8% with placebo	Major bleeding: 0.2% with apixaban, 0.5% with placebo
			Apixaban 5 mg twice daily vs. placebo		Recurrent VTE and death: 1.7% with apixaban, 8.8% with placebo	Major bleeding: 0.1% with apixaban, 0.5% with placebo

VENOUS THROMBOEMBOLISM AND THE NOACs



NOACs non inferior to LMWH followed by VKAs in the treatment of VTE and prevention of recurrences

NOACs associated with less bleeding* compared with LMWH followed by VKAs

Elderly:

No specific dose adjustment tested in clinical trials

Intermediate-high risk PE:

limited evidence available; patients excluded from clinical trials if thrombolysis indicated

Renal failure:

dose reduction indicated for edoxaban; no dose reduction tested for VTE with other NOACs. NOACs not recommended if creatinine clearance < 30ml/min (25 ml/min for apixaban)

Extreme body weight:

Dose reduction tested for edoxaban. Caution for body weight <50 or >120 kg

Pregnancy-breast feeding:

Limited evidence available

2014 ESC Guidelines for the management of pulmonary embolism

Dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban son alternativas al tratamiento convencional del TEP

Rivaroxaban y apixaban con terapia simple

Dabigatran, rivaroxaban y apixaban están indicados como alternativas a warfarina en el tratamiento extendido



MUCHAS GRACIAS!!!!