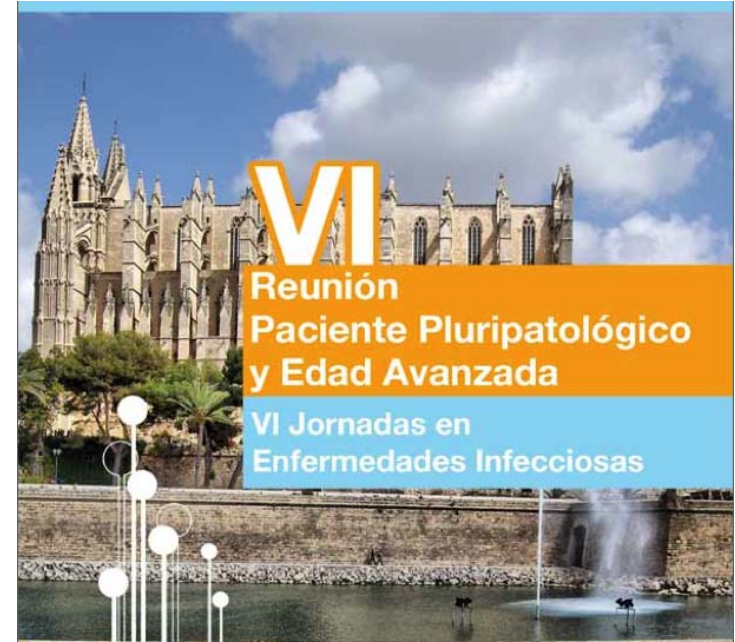


Estado actual de los Nuevos Anticoagulantes



Bosco Barón

Servicio de Medicina Interna
Hospital Juan Ramón Jiménez

Nuevos Anticoagulantes

- Fisiología de la Coagulación
- Anticoagulación en pacientes con FA
- Tratamientos Anticoagulantes
- Nuevos Anticoagulantes
- Recomendaciones desde la “trinchera”

https://public.me.com/bosco_bar

Nuevos Anticoagulantes

MobileMe iDisk - Bibliografia Anticoagulacion

Apple Inc. Google

Acceso. Junt... a - WebMail IAVANTE - SIGES ScreenCast de SopMacsl Hotmail Servicio de ... www.uhu.es Google Apple Hotmail Noticias App Store D...s en iTunes ECT YouTube Popular

iDisk

Public (bosco...)

- Bibliografia Anticoagulacion
 - Ponencias

- Antithrombotic in SAF Abstract Cohen Lupus 2010 .pdf
- Apixaban en FA AVERROES Connolly NEJM 2011.pdf
- APPRAISE Apixaban in SCA Circulation 2009.pdf
- Charla FA Gonzalo Baron Esquivias.mp4
- Dabigatran Review Ryn Thromb Haemost 2010.pdf
- Dabigatran vs Warfarin en FA RE-LY Connolly NEJM 2009.pdf**
- Dabigatran vs Warfarin in Acu...-COVER Schulman NEJM 2009.pdf
- Dabigatran y warfarina en FA Ezekowitz Circulation 2010.pdf
- FA dabiga AHA Guide updated 3_11.pdf
- GPC Atrial Fibrillation NICE guideline 2006.pdf
- GPC Atrial Fibrillation NICE guideline.pdf
- GPC de FA SEC 2011.pdf
- HAS-BLED Editorial Boriani Chest 2010.pdf
- HAS-BLED Score Pister Chest 2010.pdf
- Lenient vs stric control in AF.pdf
- Metaanalis antithrombotic ther... AF Hart Ann Intern Med 2007.pdf
- New Anticoagulants in Elderly ...suf Samama Drugs Aging 2011.pdf
- New oral anticoagulants Garcia Blood 2010.pdf
- New Oral anticoagulants in FA Turpie 2008 Eur Heart J.pdf
- Novel Oral Anticoagulants Sattari Am J Therapeutics 2010.pdf
- Oral Factor Xa Inhibitors Editorial Hylek NEJM 2011.pdf
- Oral factor Xa inhibitors for stro...rent Opinion in Cardiology 2010.pdf
- Rivaroxaban TVP EINSTEIN investigators NEJM 2010.pdf
- ROCKET AF Resultados excelentes the heart org.pdf
- ROCKET AF Rivaroxaban Am Heart Journal 2010.pdf
- Stroke Prevention in AF Medscape.pdf

Dabigatran vs Warfarin en FA RE-LY Connolly NEJM 2009.pdf

PDF

kind **Portable Document Format**
size **360 KB**
modified **Today at 6:42 PM**

Download

Nuevos Anticoagulantes

Fisiología de la Coagulación

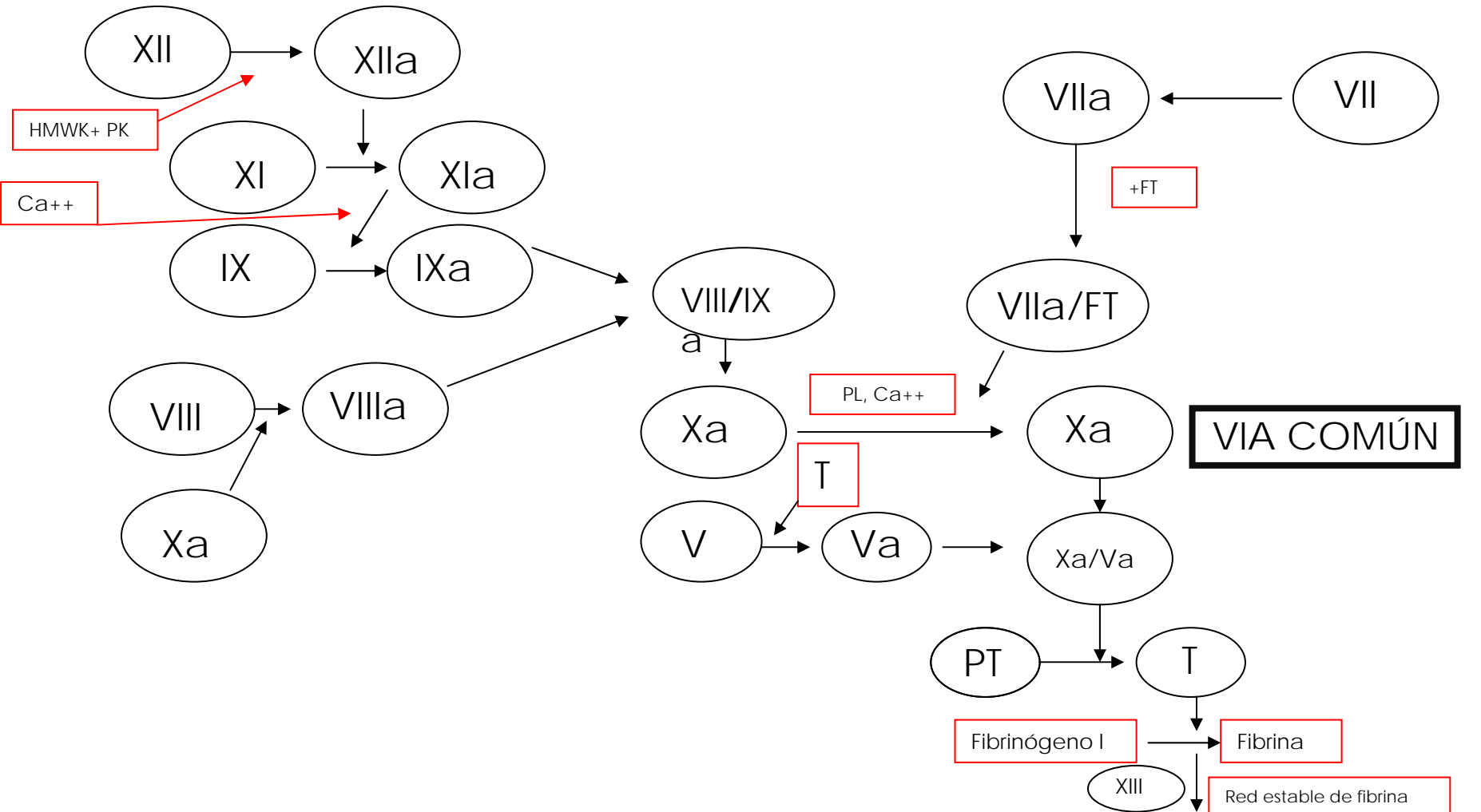
Fisiología de la Coagulación

FACTOR	NOMBRE	FUNCIÓN
I	FIBRINOGENO	Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red que forma el coágulo de fibrina
II	PROTROMBINA	Se convierte en trombina por acción factor Xa. La trombina cataliza la formación de fibrina a través de fibrinógeno.
III	FACTOR TISULAR DE TROMBOPLASTINA	Se libera junto el daño celular. Participa junto con el factor VIIa, en la activación del factor X por la vía extrínseca.
IV	Ión Calcio	Median la unión de factores IX, X, VII y II a fosfolípidos de membrana.
V	PROACELERINA (LEYDEN)	Pontencia acción de Xa sobre protrombina.
VII	PROCONVERTINA	Participa en vía extrínseca, forma complejo con los factores III y Ca que activa al factor X.
VIII:C	FACTOR ANTIHEMOFÍLICO	Indispensable para la acción del factor X (junto con el IXa), su ausencia produce Hemofilia A.
VIII:R	FACTOR VON WILLEBRAND	Media la unión del factor VIII:C a plaquetas. Su ausencia provoca Enfermedad VW.
IX	FACTOR CHRISTMAS	Convertido en IXa por el XIa. El complejo IXa-VII-Ca activa al factor X. Su ausencia es la causa de Hemofilia B.
X	FACTOR DE STUART-PROWER	Activado por el complejo IXa-VIII-Ca en la vía intrínseca, o por VII-III-Ca en la vía extrínseca, es responsable de la hidrólisis de protrombina para formar trombina.
XI	TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA O ANTECEDENTE TROMBOPLASTINICO DE PLASMA	Convertido en la proteasa XIa por acción del Factor XIIa; XIa activa al factor IX.
XII	FACTOR HAGEMAN	Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de calicreina asociada a quininógeno de alto peso molecular, convierte el factor XI en XIa,
XIII	PRETRANSGLUTAMINIDASA O FACTOR LAILI-LORAND	Activado a XIIIa, también llamado transglutaminidasa por acción de la trombina. Forma enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina contiguos de los filamentos de fibrina, estabilizándolos.
PRECALICREINA	FACTOR FLETCHER	Activada a calicreina juntamente con el quininógeno de alto peso molecular convierte al factor XII en XIIa.
QUININÓGENO DE ALTO PESO MOLECULAR	FACTOR FITZGERALD-FLAUJEAC WILLIAMS	Coadyuva con la calicreína en la activación del factor XII.

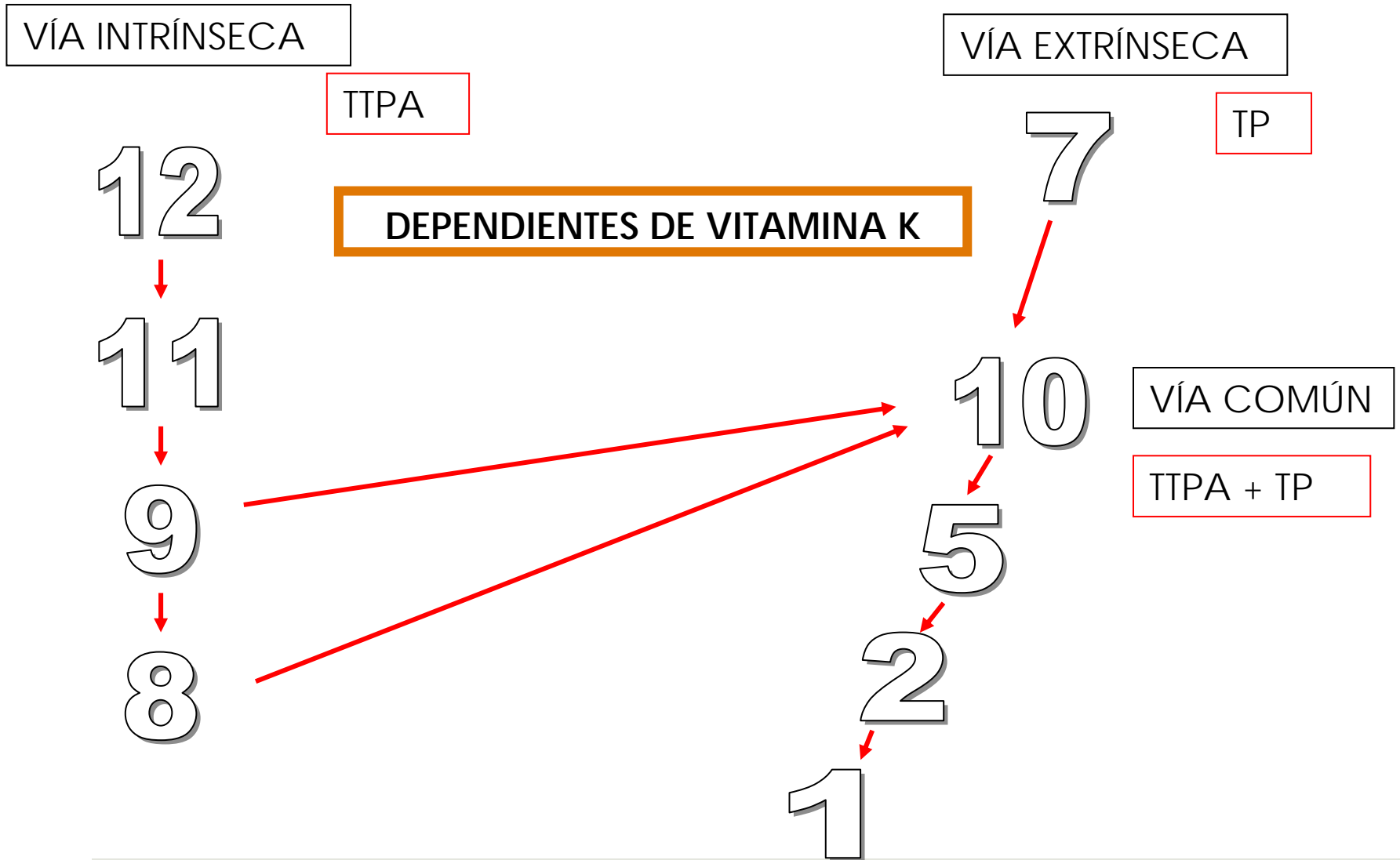
Fisiología de la Coagulación

VIA INTRÍNSECA

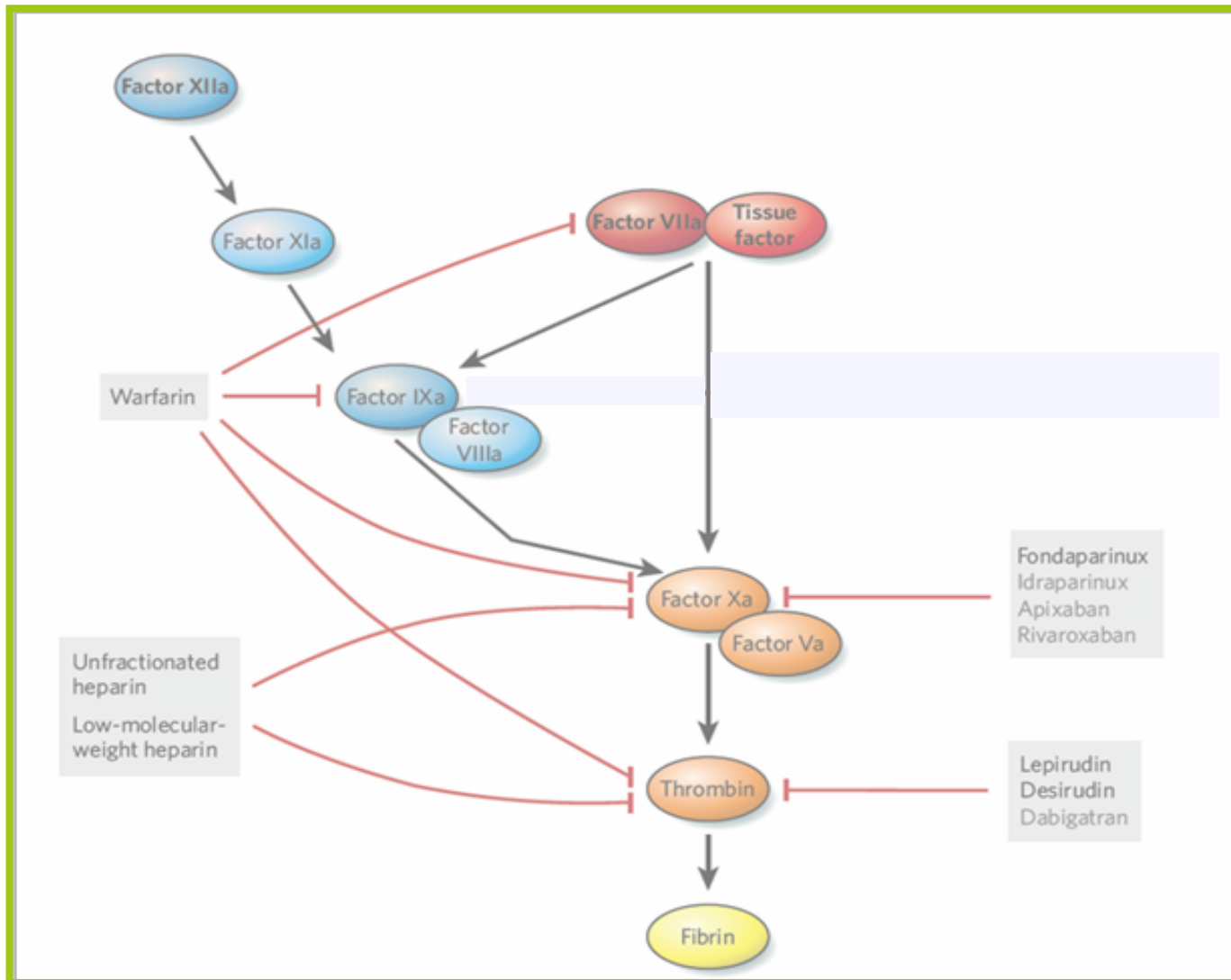
VIA EXTRÍNSECA



Fisiología de la Coagulación



Fisiología de la Coagulación



Nuevos Anticoagulantes

Recomendaciones en la FA

Recomendaciones en la FA

■ Prevalencia de la FA

1% Población

Real: 2% (FA silente)

↑ con Edad:

- 40-50 años: 0'5%
- 80 años: 5-15%

■ Importancia de la FA

Dobla la tasa de Mortalidad (indep. de otros factores)

La FA aumenta 5 veces el riesgo de AVC

Recomendaciones en la FA

ARTÍCULO ESPECIAL



Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Esta 2.ª edición incorpora las correcciones que la ESC publicó *ahead of print* el 5 de abril de 2011 y que afectan a la tabla 15 y a la figura 9

Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular

2.ª edición corregida. 8 de abril de 2011

Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

Desarrolladas con la contribución especial de European Heart Rhythm Association (EHRA)
Aprobado por European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Journal of the American College of Cardiology
© 2011 by the American College of Cardiology Foundation,
the American Heart Association, Inc., and the Heart Rhythm Society
Published by Elsevier Inc.

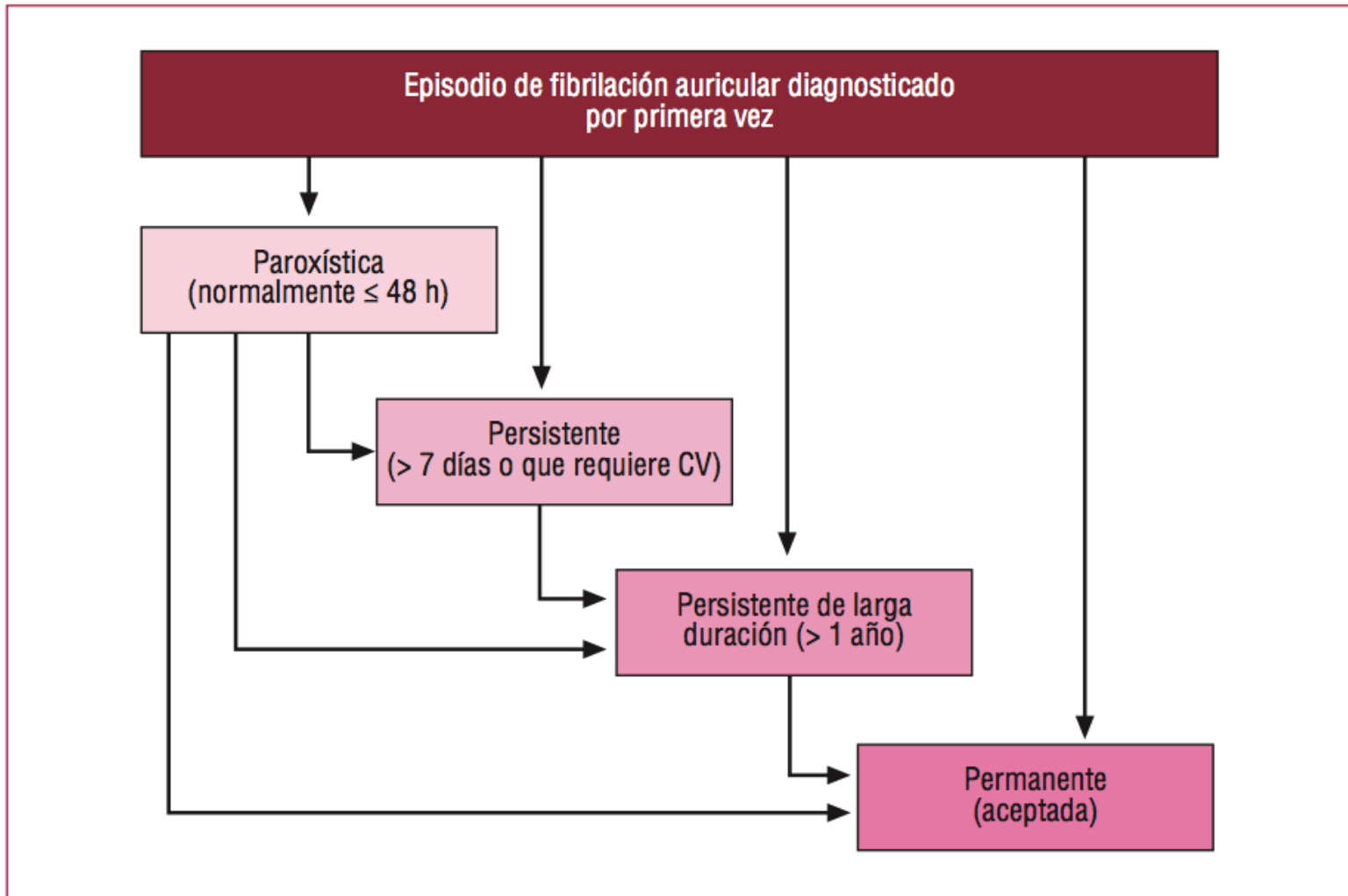
Vol. 57, No. 2, 2011
ISSN 0735-1097/\$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2010.10.001

PRACTICE GUIDELINE

2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Recomendaciones en la FA



Recomendaciones en la FA

Escalas de Estratificación de Riesgo de AVC **CHADS₂**

Congestive Heart Failure

Hypertension

Age > 75

Diabetes

S₂troke

Recomendaciones en la FA

Escalas de Estratificación de Riesgo de AVC **CHA₂DS₂-VASc**

Congestive Heart Failure

Hypertension

A₂ge > 75

Diabetes

S₂troke

Vascular disease (IAM previo, placa aórtica o enf arterial periférica)

Age 65-74

Sex **c**ategory (Fem)

Recomendaciones en la FA

Estratificación de Riesgo de Sangrado

HAS-BLED

H ypertension	1
A bnormal renal and liver function	1 ó 2
S troke	1
B leeding	1
L abile INRs	1
E lderly	1
D rugs or alcohol	1 ó 2

INR: razón normalizada internacional.

*«Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej., diátesis, anemia, etc. «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

Score ≥ 3 : Alto riesgo

Recomendaciones en la FA

Tratamientos

AVK vs Placebo

- Cinco grandes ECA
- Metanálisis: RRR de AVC de 64%. RAR anual 2'7%¹
- Mortalidad: se redujo un 26% en grupo AVK
- El riesgo de hemorragia craneal fue bajo

Recomendaciones en la FA

Tratamientos

Antiplaquetario vs Placebo

- Ocho grandes ECA
 - Siete (Meta.): Reducción no sig. del 19% (IC -1 a -35%)
 - Uno (SPAF-I): Reducción del 42%.

Menor efecto en >75 a. No previno AVC graves
- La reducción de AVC con AAS (19%) es similar a la observada cuando se administra a pac. Vasculares
- Otros ensayos recientes no han demostrado ef. beneficioso¹

Recomendaciones en la FA

Tratamientos

AVK vs Antiplaquetario

- Nueve ECA
 - Disminución de AVC sig. superior, con RRR del 39%
- BAFTA (1):
 - RRR 52%
 - Sin diferencias en hemorragias mayores
- WASPO (Octogenarios)
 - Más ef. adversos con AAS (33%) que AVK (6%), incluida Hem. mayor

Recomendaciones en la FA

Razón Normalizada Internacional -INR- en tto AVK

- Existe una alta variabilidad individual e interindividual en su valor
- Los AVK tienen muchas interacciones con otros fármacos, alimentos y alcohol
- Estudios en la “vida real” indican que los pacientes pueden estar con INR 2-3 menos del 50% (1)

Nuevos Anticoagulantes

Ttos Anticoagulantes disponibles

Ttos Anticoagulantes disponibles

- ❑ Heparina No Fraccionada (sódica)
- ❑ Heparinas de Bajo peso Molecular
- ❑ Antivitamina K
- ❑ Inhibidores directos de la Trombina (IIa)
 - Parenteral
 - Lepirudina
 - Desirudina
 - Bivalirudina
 - Oral
 - Ximelagatrán
 - Dabigatrán
- ❑ Inhibidores Directos de Factor Xa
 - Rivaroxaban
 - Apixaban
 - Betrixabán
 - Edoxabán
- ❑ Inhibidores Indirectos de Factor Xa
 - Fondaparinux

Ttos Anticoagulantes disponibles

Heparina No Fraccionada (sódica)

Acción:

- Inhibe el Factor Xa
- Inhibe la Trombina

Se neutraliza con PROTAMINA. 1 mg neutraliza 100 U

Ventajas:

- Tiene antídoto
- Más segura en la Insuficiencia Renal

Heparina Sódica Chiesi®: 1 vial (25.000 U en 5 ml): 2'86 €



Ttos Anticoagulantes disponibles

Heparina de Bajo Peso Molecular

Acción:

- Inhibe el Factor Xa (efecto antitrombótico)
- Inhibe la Trombina (efecto anticoagulante)

Para revertir:

Última dosis <8 horas: 1 mg Protamina por cada 100 U antifactor Xa

Realizar control actividad Anti Xa:

- Obesidad
- Insuficiencia renal
- Ancianos
- Prótesis cardíacas
- Embarazadas

- Bemiparina
- Dalteparina
- Enoxaparina
- Nadroparina
- Tinzaparina

Efectos Secundarios:

Trombopenia:

- Por formación de Ac contra el factor 4 plaquetario-Heparina, que se une a las plaquetas y las activa.
- Aparece a los 5 días de tratamiento. No administrar concentrado de plaquetas
- Sustituir por otros fármacos como las hirudinas: LEPIRUDINA

Enoxaparina 60 mg: 2 jeringas: 16'97 €

Ttos Anticoagulantes disponibles

Antivitamina K

Acción:

Interfieren de forma competitiva en el proceso de regeneración de la vit. K (similitud estructural).

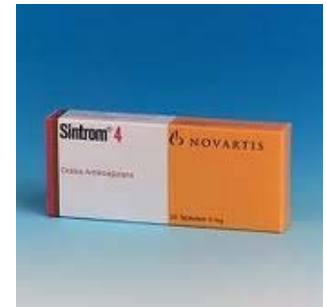
Factores Vit. K dependientes: 2, 7, 9, 10, prot. C y prot. S

Acenocumarol: vida media 8-10 horas

Warfarina: vida media 36-42 horas (más estable)

Acenocumarol 4 mg (20 comp): 2'33 € (Coste diario: 0'11 €)

Coste anual con seguimiento: 305-500 € (Coste diario 1'37 €)



Aldocumar 1,3,5 y 10 mg Comprimidos
Warfarina sódica

Envase de 40 comprimidos
Aldocumar 1 mg C.N. 870345-6, Aldocumar 3 mg C.N. 870352-4,
Aldocumar 5 mg C.N. 870428-6, Aldocumar 10 mg C.N. 712275-9



Ttos Anticoagulantes disponibles

Antivitamina K

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hay muchas interacciones posibles entre las cumarinas y otros fármacos.

Los mecanismos de estas interacciones incluyen trastornos de la absorción, inhibición o inducción del sistema metabólico de enzimas (principalmente CYP2C9) y disponibilidad reducida de la vitamina K necesaria, para la g-carboxilación de los factores del complejo de protrombina.

Es importante resaltar que algunos fármacos pueden interactuar por más de un mecanismo de acción. Cualquier forma de terapia puede involucrar el riesgo de una interacción aunque no todas las interacciones serán significativas. Por esto, la supervisión cuidadosa es importante y deben realizarse pruebas de coagulación frecuentes (por ejemplo, dos veces por semana) cuando se prescriba inicialmente cualquier fármaco en combinación con SINTROM[®] o suspendiendo un fármaco administrado concomitantemente.

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto anticoagulante de SINTROM[®] y/o alterar la hemostasia y por tanto incrementar el riesgo de hemorragia:

Heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria como el **ácido salicílico** y sus derivados (por ejemplo, **ácido acetilsalicílico**, **ácido paraaminosalicílico**, **diflunisal**), **fenilbutazona** u otros derivados de la pirazolona (**sulfpirazona**), y otros **antiinflamatorios no-esteroides** incluyendo inhibidores de la **ciclooxigenasa-2** (por ejemplo, **celecoxib**); altas dosis intravenosa de **metilprednisolona**. No se recomienda el uso de SINTROM[®] junto con estas sustancias. Cuando SINTROM[®] es prescrito en combinación con estos fármacos, deben llevarse a cabo pruebas de coagulación con más frecuencia.

Los siguientes fármacos pueden potencializar el efecto anticoagulante de SINTROM[®]:

Alopurinol, esteroides **anabólicos**, **andrógenos**, agentes **antiarrítmicos**, (por ejemplo, **amiodarona**, **quinidina**), **anti-bióticos** (por ejemplo, **amoxicilina**, **cefalosporinas de 2a. y 3a. generación**, **cloranfenicol**, **eritromicina**, **fluoroquinolonas**, **neomicina** y **tetraciclina**), **cimetidina**, **disulfiram**, **ácido etacrínico**, **fibratos** (**ácido clofibrico**), **glucagon**, **de-derivados del imidazol** (por ejemplo, **metronidazol** y, aún cuando es administrado localmente, **miconazol**), **paracetamol**, **inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina** (por ejemplo, **citaloprim**, **fluoxetina**, **sertralina**), **estatinas** (por ejemplo, **fluvastatina**, **atorvastatina**, **simvastatina**), **sulfonamidas** incluyendo **clotrimoxazol** (**sulfametoxazol+trimetoprim**), **sulfonilureas** (como **tolbutamida** y **clorpropamida**), **hormonas tiroideas** (incluyendo **dextrotiroxina**), **tamoxifeno** y **tramadol**.

Corticosteroides (**metilprednisolona**, **prednisona**). Se ha reportado que los corticosteroides disminuyen el efecto anticoagulante de los derivados de la cumarina.

Inhibidores de CYP2C9 pueden potencializar el efecto anticoagulante de acenocumarol.

Los siguientes fármacos pueden disminuir el efecto anticoagulante de SINTROM[®]:

Aminoglutetimida, fármacos **antineoplásicos** (**azatioprina**, **6-mercaptapurina**), **barbitúricos** (por ejemplo, **fenobarbital**), **carbamazepina**, **colestiramina**, **inhibidores de proteasa de VIH** (por ejemplo, **ritonavir**, **nelfinavir**), **griseofulvina**, **anticonceptivos orales**, **rifampicina** y **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) (esta interacción ha sido descrita con **warfarina** y **fenprocumon** y no puede ser descartada para **acenocumarol**).

Inductores del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 pueden disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol.

Debido a que no puede predecirse la severidad o los pri-meros signos de interacciones, los pacientes que toman SINTROM[®], especialmente si sufren de disfunción hepática, deben limitar su ingestión de **alcohol**.

Efectos de acenocumarol en otros fármacos: Durante el tratamiento concomitante con derivados de hidantoína (como **fenitoína**) puede incrementarse la concentración plasmática de hidantoína.

SINTROM[®] puede potencializar los efectos hipoglucémicos de derivados de **sulfonilurea**.

Ttos Anticoagulantes disponibles

Inhibidores Indirectos del Factor Xa

FONDAPARINUX

Acción:

Modifica la antitrombina (aumenta su afinidad 300% por el Factor Xa)

No produce trombopenia inducida por heparina

Uso:

Profilaxis de TVP en pac. quirúrgicos y no quirúrgicos

Tratamiento TVP/TEP



Arixta® jer 7'5 mg/24 hs (10 jer): 223'42 € (Coste diario: 22'3 €)

Ttos Anticoagulantes disponibles

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Parenterales

LEPIRUDINA

Acción:

Se une con gran afinidad a la Trombina de forma irreversible

Administ. IV (sc). 0'15 mg/kg/h \approx 250 mg/día

Se controla con TTPA de 1'5 a 2

Uso:

Adultos con trombopenia asociada a heparina de tipo inmunoalérgico (Ac antiheparina demostrados) que requieren anticoagulación parenteral por enf. tromboembólica

Refludin®: 10 viales 50 mg 540 € (Coste diario: 250 €)



Ttos Anticoagulantes disponibles

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Parenterales

DESIRUDINA

Acción:

Se une con gran afinidad a la Trombina de forma irreversible

Administración SC. 15 mg/12 hs

Se controla con TTPA de 1'5 a 2

Uso:

Profilaxis de TVP tras cirugía ortopédica en Adultos con trombopenia asociada a heparina o alergia a HBPM

Revasc® 15 mg 4 jer: 48'32 € (Coste diario: 24'2 €) Profilaxis TVP enoxaparina 5'2 €/día

Ttos Anticoagulantes disponibles

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Parenterales BIVALIRUDINA

Administración exclusiva IV

Uso:
Indicación en el SCA junto con AAS y Clopidogrel (en vez de Heparina Na)

Angiox[®] 250 mg 10 amp: 4.426'15 €



Nuevos Anticoagulantes

Nuevos Anticoagulantes

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

XIMELAGATRAN

Estudios:

THRIVE: Tto TVP ximelagatrán vs HBPM+warfarina

SPORTIF: Ximelagatrán vs warfarina en prevención AVC en pacientes con FA

Demostraron que inhibición de un solo factor activado permite realizar tto anticoagulante sin precisar monitorización y sin aumento hemorragias

Toxicidad hepática (retirada del mercado)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

Acción (Dabigatrán etexilato):

Inhibe trombina libre y la unida al coágulo

Farmacocinética:

Máximo efecto anticoagulante se alcanza a las 2-3 horas

Profilaxis TVP en prótesis cadera o rodilla: 1 vez al día

Tto ETE o Prevención ictus en FA: 2 veces al día

Baja unión a Proteínas: Es extraíble por diálisis (único)

Se excreta el 80% por riñones

No requiere monitorización rutinaria

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

Contraindicaciones:

Insuficiencia Renal grave (ClCr < 30 ml/min)

Tto con Quinidina

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave

Interacciones (GP-p):

Amiodarona, Verapamilo o Claritromicina: ↑ Dabigatrán

Rifampicina: ↓ Dabigatrán

Los Antiácidos y AntiH2 no tiene efecto en la absorción de Dabigatrán

EMA: recomienda reducir Dabigatrán a 150 mg/día en pacientes que toman amiodarona

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales DABIGATRÁN

Uso:

Prevención 1ª TVP en pacientes con Cirugía de Prótesis cadera o rodilla

Proximamente:

Anticoagulación en Prevención ictus en FA

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Otros: SAF, Prótesis valvulares, Cardioversión

Pradaxa® 75 y 110 mg (110 mg: 5'27 €/día)



Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

RE-LY

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*

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

RE-LY: Dabigatran vs Warfarin in patients with atrial fibrillation

- 18.113 pacientes con FA y riesgo AVC
- Dabigatrán 110 mg/12 hs, 150 mg/12 hs o Warfarina
- 2 años. Objetivo ppal: AVC o embolismo sistémico

	Ictus	Hemorragia Mayor	AVC Hemorrágico
Warfarina	1'69%	3'36%	0'38%/año
Dabigatrán 110	1'53% -RR 0'91-	2'71% -p=0'003	0'12%/año -p<0'001
Dabigatrán 150	1'11% -RR 0'66-	3'11% -p=0'31	0'10 -p<0'001

- Mortalidad similar

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales DABIGATRÁN

RE-LY: Dabigatran vs Warfarin in patients with atrial fibrillation

Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Myocardial infarction	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048	1.02 (0.76–1.38)	0.88

Table 4. Discontinuation of the Study Drug, Adverse Events, and Liver Function According to Treatment Group.*

Variable	Dabigatran, 110 mg (N=6015)	Dabigatran, 150 mg (N=6076)	Warfarin (N=6022)
	number of patients (percent)		
Study-drug discontinuation			
Discontinued at 1 yr†	862 (15)	935 (16)	608 (10)
Discontinued at 2 yr†	1161 (21)	1211 (21)	902 (17)
Adverse events¶			
Dyspepsia‡	707 (11.8)	688 (11.3)	348 (5.8)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales
DABIGATRÁN

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

James V. Freeman, MD, MPH; Ruo P. Zhu, BA; Douglas K. Owens, MD, MSc; Alan M. Garber, MD, PhD; David W. Hutton, PhD;
Alan S. Go, MD; Paul J. Wang, MD; and Mintu P. Turakhia, MD, MAS

4 January 2011 | [Annals of Internal Medicine](#) | Volume 154 • Number 1

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

RECOVER

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*

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

RECOVER: Dabigatran vs Warfarin in treatment of Acute Venous Thromboembolism

- 1.217 pacientes con ETE. 9 días Anticoagulación parenteral
- Dabigatrán 150 mg/12 hs o Warfarina
- 6 meses. Objetivo ppal: Recurrencia ETE o muerte

	Recurrencia	Hemorragia Mayor	Eventos adversos
Warfarina	2'4%	1'6%	6'8% -p=0'05
Dabigatrán 150	2'1% -HR 1'10-	1'9% -HR 0'82- CI 0'45-1'48	9'0%

- Mortalidad, SCA y alts. Fx hepática: similar

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

Efecto sobre las Pruebas de Coagulación:

Actúa → Fibrinógeno en Fibrina: ejerce efecto sobre todas las pruebas de Coagulación

Hay que conocer cuándo se ha administrado Dabigatrán (≠ Warfarina)

■ Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado -TTPA-:

- Dabigatrán 150 mg/12 hs: TTPA 2 veces el valor control
- Aporta indicación cualitativa pero poco sensible para evaluación precisa

■ Tiempo de Protrombina -TP- y Ratio Normalizado Internacional -INR-:

- Poco efecto sobre el TP (INR) -elevaciones modestas-

■ Tiempo de Trombina -TT-:

- Especialmente sensible al dabigatrán. Relación lineal dosis-respuesta
- Reactivos no estandarizados. Muy sensible pero interpretación con precaución

■ Ensayo de inhibidor de trombina Haemoclot®:

- Ensayo de TT diluido sensible. Permite determinación cuantitativa de la actividad
- Relación lineal directa entre concentración de dabigatrán y el tiempo de coagulación

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales DABIGATRÁN

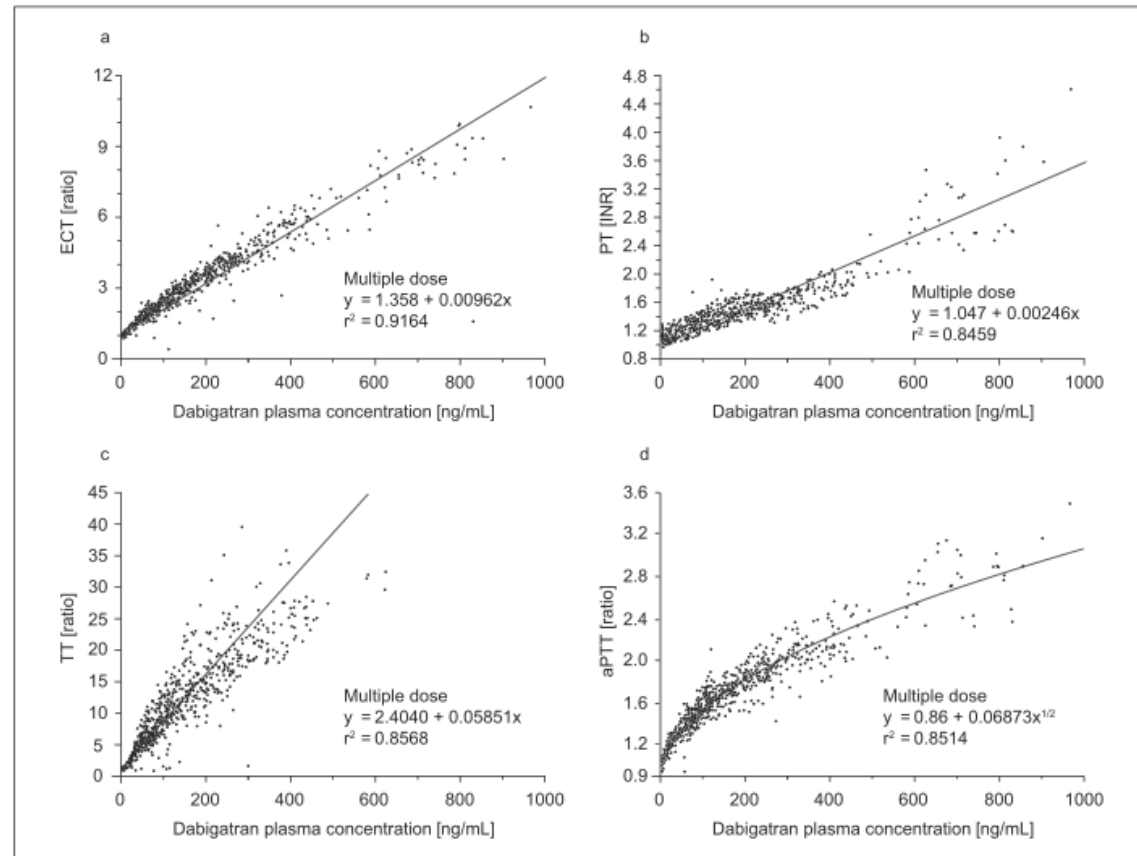
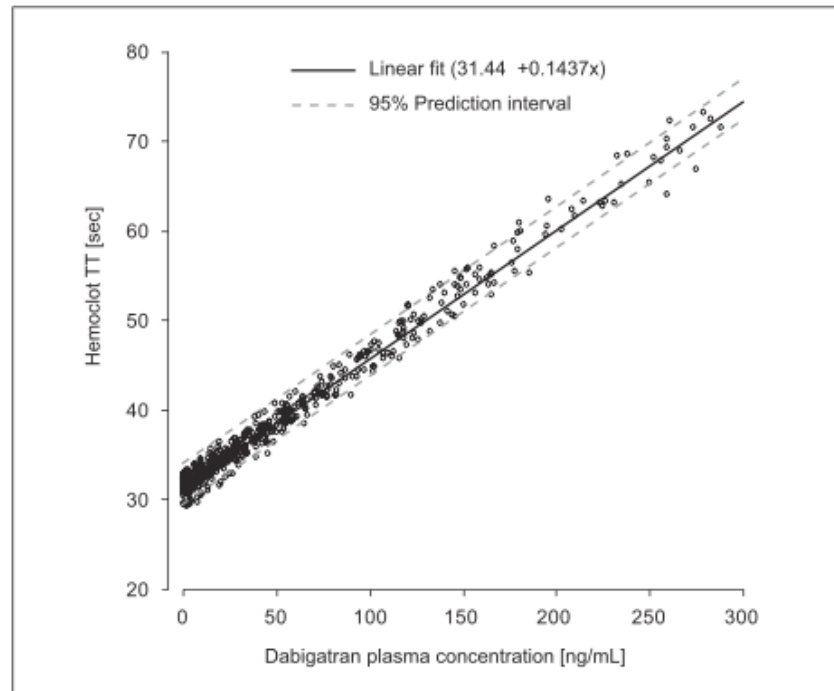


Figure 1: Prolongation of a) ECT, b) PT (INR), c) TT and d) aPTT vs. dabigatran plasma concentration at steady state after multiple doses of dabigatran etexilate (14). The TT exceeded the upper limit of the coagulation measurement time at higher concentrations of dabigatran.

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales DABIGATRÁN

Figure 6: Linear relationship between Hemoclot® TT assay and dabigatran concentrations in samples from healthy volunteer subjects receiving dabigatran etexilate 220 mg (21).



Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

REVERTIR EL EFECTO:

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ELECTIVAS:

- Debe interrumpirse al menos 24 horas antes
- Si Riesgo de Hemorragia Mayor: 2-4 días antes
- Si alteración de la Fx Renal (30-50 ml/min): 2 días antes
- Determinar TT 6-12 horas antes: Deberá obtenerse un resultado normal

Renal function (CL _{CR} , ml/min)	Half-life (hours) ^a	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding ^b
> 80	13 (11–22)	24 hours	2–4 days
> 50 to ≤ 80	15 (12–34)	24 hours	2–4 days
> 30 to ≤ 50	18 (13–23)	at least 2 days (48 hours)	4 days
≤ 30 ^c	27 (22–35)	2–5 days	> 5 days

^aData from renal impairment study in healthy volunteers (11), geometric mean (range). ^bTypes of surgery associated with a high risk of bleeding (or in major surgery where complete hemostasis may be required) include but is not limited to cardiac surgery, neurosurgery, abdominal surgery or those involving a major organ. Other procedures such as spinal anesthesia may also require complete hemostatic function. Other important determinants of bleeding risk include advancing age, co-morbidities (e.g. major cardiac, respiratory or liver disease) and concomitant use of antiplatelet therapy. ^cDabigatran etexilate is contraindicated for use in these patients. CL_{CR} = creatinine clearance.

Table 2: Guide to the discontinuation of dabigatran etexilate before elective surgery in patients receiving once or twice-daily dosing with a standard or high risk of bleeding.

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

REVERTIR EL EFECTO:

POSIBLE SOBREDOSIS:

- Carbón activado 1-2 hs tras la sobredosis
- Posible utilidad: Hemoperfusión a través de un filtro de carbón

HEMORRAGIA GRAVE O CON PELIGRO PARA LA VIDA:

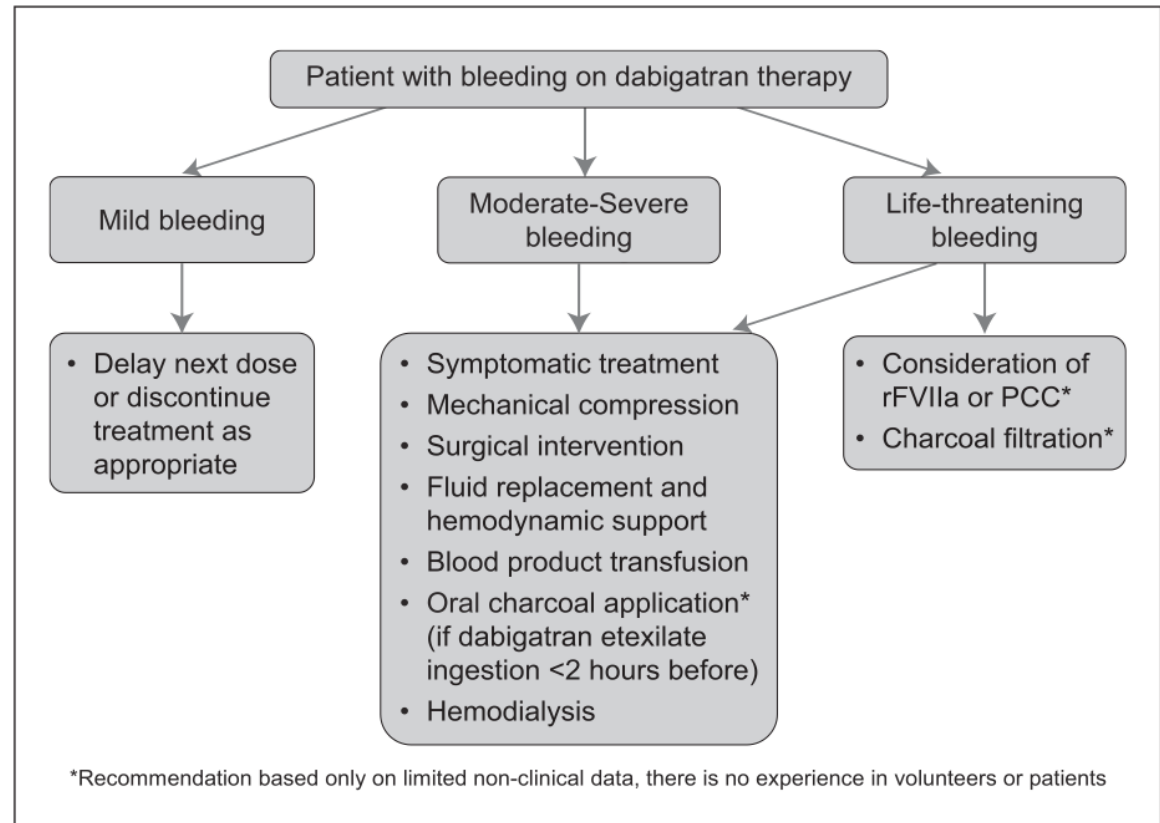
- Debe mantenerse una diuresis adecuada (se excreta por vía renal)
- Compresión mecánica o Hemostasia quirúrgica. Tto soporte
- Hemodiálisis: Es dializable por su baja unión a proteínas ($\approx 35\%$). La fracción media extraída: 62% a las 2 hs y 68% a las 4 hs.
- Plasma Fresco Congelado: No hay experiencia ni evidencia que indique que revierta el efecto anticoagulante
- Factor VII activado recombinante: antagoniza en vivo el efecto del dabigatrán, pero no se ha establecido claramente su utilidad ante una hemorragia activa
- Concentrados de complejo de Protrombina (contienen los F depdts de la vit K)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

DABIGATRÁN

REVERTIR EL EFECTO:



Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

Acción:

Bloquea al Factor Xa (libre y unido a protrombinasa)

Farmacocinética:

Absorción rápida (T_{max} 0'5-4 hs)

Unión a Proteínas plasmáticas: 95%

Vida media 3-12 hs

La comida retrasa la absorción pero disminuye la variabilidad: Tomar con comidas

Excreción renal 66%

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

Contraindicaciones:

Insuficiencia Renal con $ClCr < 15$ ml/min

Embarazo

Daño hepático grave

Interacciones:

Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol o Ritonavir: ↑ Rivaroxabán

Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina o Fenobarbital: ↓ Rivaroxabán

No hay datos sobre antiácidos ni anti H2

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina) RIVAROXABÁN

Uso:

Prevención 1ª TVP en pacientes con Cirugía de Prótesis cadera o rodilla

Proximamente:

Anticoagulación en Prevención ictus en FA

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Xarelto® 10 mg



Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

Efecto sobre las pruebas de Coagulación:

- Correlación entre farmacocinética y efecto anticoagulante: muy lineal
- **No requiere monitorización rutinaria**
- Alarga TP y TTPA de forma dosis dependiente
- La monitorización del INR no es un método validado
- Para conocer el efecto: Actividad Anti-Xa

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

EINSTEIN

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators*

ABSTRACT

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

EINSTEIN: Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

- 3.449 pacientes con TVP aguda.
- Rivaroxabán 15 mg/12 hs 3 semanas, dp. 20 mg/día vs Enoxaparina + AVK
- 12 meses. Objetivo ppal: Recurrencia TVP

	Recurrencia	Hemorragia Mayor o Relevante	Hemorragia Mayor
Rivaroxabán	2'1% -HR 0'68- p<0'001	8'1%	0'8% -p=0'21
Enoxaparina+AV	3%	8'1%	1'2%

- K
- Mortalidad: similar (38 -2'2%- Rivaroxaban vs 49 -2'9%- warfarina) p=0'06

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos deL FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

EINSTEIN: Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

- 1.196 pacientes con TVP tratada 6-12 meses.
- Rivaroxabán 20 mg/día vs Placebo 6-12 meses
- 12 meses. Objetivo ppal: Recurrencia TVP

	Recurrencia	Hemorragia Mayor No Fatal
Rivaroxaban	1'3% -HR 0'18-	0'7%
Placebo	7'1%	0% -p=0'11

- Mortalidad: similar (Rivaroxabán 1 -0'2%- vs Warfarina 2 -0'3%-)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos deL FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

ROCKET-AF (en prensa)

Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study

The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators^a *Durham, NC*

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

RIVAROXABÁN

ROCKET-AF: Rivaroxaban vs Warfarin for prevention of stroke and embolism in AF

- 14.264 pacientes con FA.
- Rivaroxabán 20 mg/día vs Warfarin
- 12-32 meses. Objetivo ppal: AVC o embolismo no SNC
- Se permitió mantener Antiagregantes (mundo real)

	AVC o Embolismo	Hemorragia Mayor o Relevante
Rivaroxabán	1'71% -HR 0'79 p<0'001	14'9% HR 1'03
Warfarina	2'16%	14'5%

- Mortalidad: similar (1'87 Rivaroxabán vs 2'21 Warfarina p=0'07)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

Acción:

Bloquea al Factor Xa (libre y unido a protrombinasa)

Farmacocinética:

Absorción rápida (T_{max} 0'5-3 hs)

Unión a Proteínas plasmáticas: 87%

Vida media 8-15 hs

No influye la comida

Tto Profilaxis TVP (2'5 mg) o profilaxis AVC en FA (5 mg): 2 veces al día

Excreción renal 25% (el que menos se acumulará en Insuf. Renal o hepática)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

Contraindicaciones:

Insuficiencia Renal

Daño hepático grave

Interacciones:

Ketoconazol o Claritromicina: ↑ Apixabán

Rifampicina: ↓ Apixabán

No hay datos sobre comida, antiácidos ni anti H2

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

APIXABÁN

Uso:

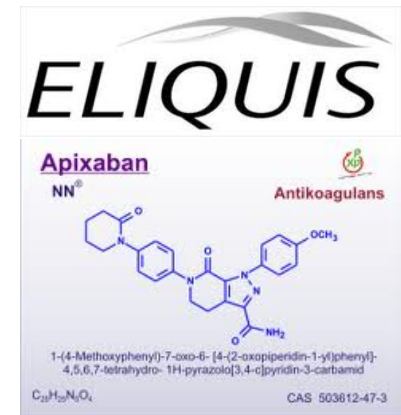
Prevención 1ª TVP en pacientes con Cirugía de Prótesis cadera o rodilla (Aprobado por EMEA el 17/Marzo/2011): 2'5 mg/12 hs

Proximamente:

Anticoagulación en Prevención ictus en FA

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Eliquis® 2'5 mg y 5 mg



Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos deL FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

Profilaxis TVP

ADVANCE-1:

Apixabán 2'5 mg/12 hs vs Enoxaparina 30 mg/12 hs

El nº de TVP similar en ambos grupos

No se alcanzó el objetivo de no inferioridad

ADVANCE-2:

Apixabán 2'5 mg/12 hs vs Enoxaparina 40 mg/24 hs

TVP con Apixabán < Enoxaparina (15'1% vs 24'4% -p<0'001)

Síndrome Coronario Agudo

APPRAISE:

Apixabán (4 dosis distintas) vs Placebo en tto Antiagregante de SCA

Se suspendió prematuramente por aumento de sangrado en las 2 dosis más altas

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

AVERROES

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.B., B.S., Campbell Joyner, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Robert Hart, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Greg Flaker, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., Rafael Diaz, M.D., Mario Talajic, M.D., Jun Zhu, M.D., Prem Pais, M.B., B.S., M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Patrick Commerford, M.B., Ch.B., Ru San Tan, M.B., B.S., Kui-Hian Sim, M.B., B.S., Basil S. Lewis, M.D., Walter Van Mieghem, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Jae Hyung Kim, M.D., Ph.D., Fernando Lanus-Zanetti, M.D., Antonio Gonzalez-Hermosillo, M.D., Antonio L. Dans, M.D., Muhammad Munawar, M.D., Ph.D., Martin O'Donnell, M.B., Ph.D., John Lawrence, M.D., Gayle Lewis, Rizwan Afzal, M.Sc., and Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil.,
for the AVERROES Steering Committee and Investigators*

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos de la Trombina (F IIa): Orales

APIXABÁN

AVERROES: Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

- 5.599 pacientes con FA no tratables con AVK
- Apixabán 5 mg/12 hs o Aspirina
- 1'1 año. Objetivo ppal: AVC o embolismo sistémico

	AVC	Hemorragia Mayor
Aspirina	3'7%/año	1'2%
Apixabán 5 mg	1'6%/año HR 0'45 p<0'001	1'4% -HR 1'13-

- Mortalidad: similar (Apixabán 3'5% vs Aspirina 4'4% p=0'07)

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos deL FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

ARISTOTLE

Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

First Received on December 18, 2006. Last Updated on April 28, 2011 [History of Changes](#)

Sponsor:	Bristol-Myers Squibb
Information provided by:	Bristol-Myers Squibb
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00412984

- 18.206 pacientes con FA
- Apixabán 5 mg/12 hs o Warfarina
- Objetivo ppal: AVC o embolismo sistémico

Nuevos Anticoagulantes

Inhibidores Directos del FACTOR Xa (no dependientes de antitrombina)

APIXABÁN

Efecto sobre las pruebas de Coagulación:

- **No requiere monitorización rutinaria**
- Se desconoce efecto sobre TP. Alarga ligeramente TTPA
- La monitorización del INR no es un método validado
- Para conocer el efecto: Actividad Anti-Xa

Nuevos Anticoagulantes

Desde la trinchera

Desde la trinchera

Problemas con el Dabigatrán:

Requiere dos dosis diarias

Aclaramiento renal 80%: Contraindicado en Pacientes con ClCr <30 ml/min

12% Dispepsia (obligó a suspender el tratamiento)

Mínimo pero significativo aumento de IAM (NND 500)

Problemas con el Rivaroxabán:

Aclaramiento renal 25%. No hay indicaciones en Insuf. renal

Interacciona con el Sistema Citocromo P450

Problemas con el Apixabán:

Requiere dos dosis diarias

Un estudio profilaxis TVP no cumplió objetivo de no inferioridad

El APPRAISE-2 en SCA con antiagregación se suspendió por ↑ sangrado

Desde la trinchera

Inconvenientes de los Nuevos Anticoagulantes:

- ❑ Sin controles INR: peor cumplimiento
- ❑ Vida media corta: peor para los malos cumplidores
- ❑ No hay antídoto
- ❑ Precio
- ❑ Se desconoce efecto a largo plazo
- ❑ Pacientes estudios \neq Pacientes de la vida real
- ❑ Algunas interacciones importantes
- ❑ Si eventos embólicos a pesar de tto, no se puede subir el umbral de INR (quizás Dabigatrán de 110 a 150)

Desde la trinchera

Ventajas de los Nuevos Anticoagulantes:

- ❑ No requieren controles rutinarios de coagulación
- ❑ Ideal para personas sin acceso a control INR
- ❑ Eliminarán la necesidad de tto parenteral anticoagulante antes y después de las intervenciones
- ❑ Sustituirán las HBPM en algunas situaciones (p.ej. profilaxis tras cirugía traumatológica)
- ❑ Anticoagulación eficaz más tiempo que con AVK
- ❑ Menos tiempo con sobredosificación (menos sangrados)
- ❑ Menos interacciones farmacológicas y con comidas/alcohol
- ❑ Vida media corta

Desde la trinchera

Potenciales pacientes nuevos tto Anticoagulantes:

- Ancianos
- Sin acceso a control INR
- INR inestable
- Medicamentos que interfieran con AVK

Potenciales pacientes continuar AVK:

- Jóvenes
- Hepatopatía. Insuficiencia renal avanzada
- Valvulopatía grave
- Tto con ciertos fármacos: Quinidina, amiodarona
- Malos cumplidores
- Alto riesgo de sangrado

