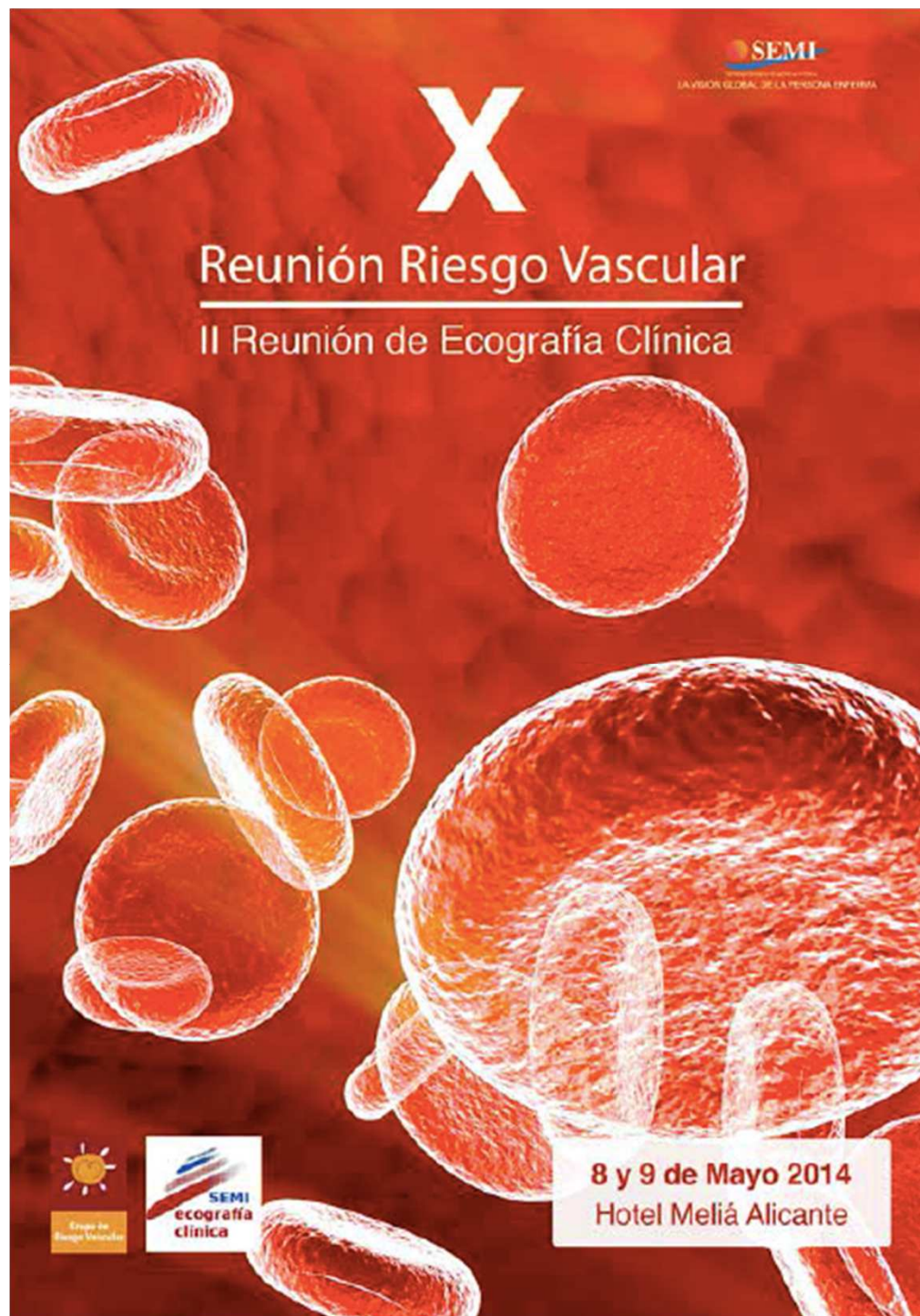




# Antitrombóticos

***Javier García Alegría***  
*9 de Mayo de 2014*

*Medicina Interna*  
*Hospital Costa del Sol*  
*Marbella (Málaga)*



Agencia Sanitaria Costa del Sol  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

## A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score

Daniel E. Singer, MD; Yuchiao Chang, PhD; Leila H. Borowsky, MPH; Margaret C. Fang, MD, MPH; Niela K. Pomemacki, RD; Natalia Udaltsova, PhD; Kristi Reynolds, PhD, MPH; Alan S. Go, MD

### Variables:

- Edad, ictus previo, sexo femenino, diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión, proteinuria y eGFR < 45 mLmin o enfermedad renal terminal, edad de ictus previo.

### C-index

- ATRIA derivación= 0,73 (IC: 0,71-0.75)
- ATRIA validacion= 0.70 (IC: 0.67-0,72)

El C-index ATRIA fue superior a la de la escala CHADS2 o CHA2DS2-VASc, y reclasifico a un número sustancial de pacientes.

J Am Heart Assoc. 2013;2:e000250 doi: 10.1161/JAHA.113.000250

## A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score

Daniel E. Singer, MD; Yuchiao Chang, PhD; Leila H. Borowsky, MPH; Margaret C. Fang, MD, MPH; Niela K. Pomemacki, RD; Natalia Udaltsova, PhD; Kristi Reynolds, PhD, MPH; Alan S. Go, MD

### CONCLUSIONES:

La escala de riesgo de ictus ATRIA fue validada con éxito y demostró que **mejora la predicción de eventos graves de CHADS2 o CHA2DS2-VASc**. La escala ATRIA debería mejorar la decisión de tratamiento antitrombótico en pacientes con FA y debe proporcionar una base segura para la adición de biomarcadores modelos de pronósticos en el futuro.

**J Am Heart Assoc. 2013;2:e000250 doi: 10.1161/JAHA.113.000250**

# The Occurrence of Warfarin-Related Nephropathy and Effects on Renal and Patient Outcomes in Korean Patients

Jung Nam An<sup>1</sup>, Shin Young Ahn<sup>2</sup>, Chang-Hwan Yoon<sup>3</sup>, Tae-Jin Youn<sup>3</sup>, Moon-Ku Han<sup>4</sup>, Sejoong Kim<sup>2</sup>, Ho Jun Chin<sup>2</sup>, Ki Young Na<sup>2</sup>, Dong-Wan Chae<sup>2\*</sup>

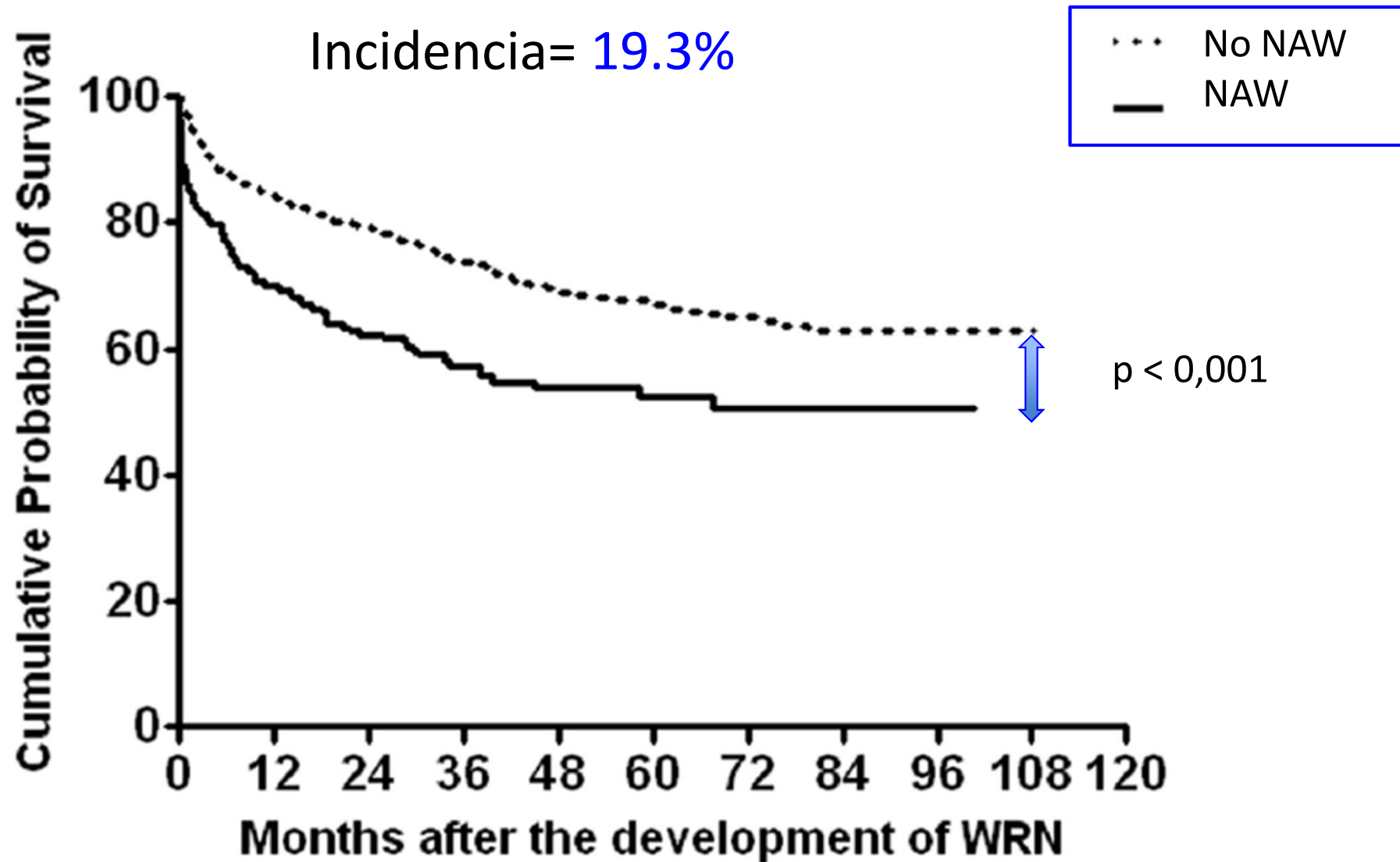
PLoS ONE 8(4): e57661. doi:10.1371/journal.pone.0057661

Antecedente: La nefropatía asociada con warfarina (NAW) es una entidad recientemente descrita, en que una warfarinization excesiva (INR > 3.0) provoca una lesión renal aguda.

## Métodos:

- Período: 03-2003/12-2011. N= 1297
- Inclusión: creatinina sérica (sCr) medida dentro de 1 semana después de INR > 3.0 y dentro de 6 meses anteriores.
- Estudio retrospectivo. Hospital terciario en Corea.
- Criterio: descenso del 50 % en ClCr o de Cr > 0,3 mg/dl

## Impacto en la mortalidad de la nefropatía asociada a warfarina (NAW)





## **Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis**

Mitesh Shah, Meytal Avgil Tsadok, Cynthia A. Jackevicius, Vidal Essebag, Mark J. Eisenberg, Elham Rahme, Karin H. Humphries, Jack V. Tu, Hassan Behloul, Helen Guo and Louise Pilote

*Circulation*. 2014;129:1196-1203; originally published online January 22, 2014;  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777

Population-based retrospective cohort study

**Table 3. Association between Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation**

| Patients With AF        | Outcomes  | Adjusted* HR (95% CI) | Propensity Score† Adjusted HR (95% CI) |
|-------------------------|-----------|-----------------------|----------------------------------------|
| Dialysis (n=1626)       | Stroke‡   | 1.14 (0.78–1.67)      | 1.17 (0.79–1.75)                       |
|                         | Bleeding§ | 1.44 (1.13–1.85)      | 1.41 (1.09–1.81)                       |
| Nondialysis (n=204 210) | Stroke‡   | 0.87 (0.85–0.90)      | 0.89 (0.87–0.92)                       |
|                         | Bleeding§ | 1.19 (1.16–1.22)      | 1.20 (1.17–1.23)                       |

**Conclusions**—Our results suggest that warfarin use is not beneficial in reducing stroke risk, but it is associated with a higher bleeding risk in patients with AF undergoing dialysis. (*Circulation*. 2014;129:1196-1203.)

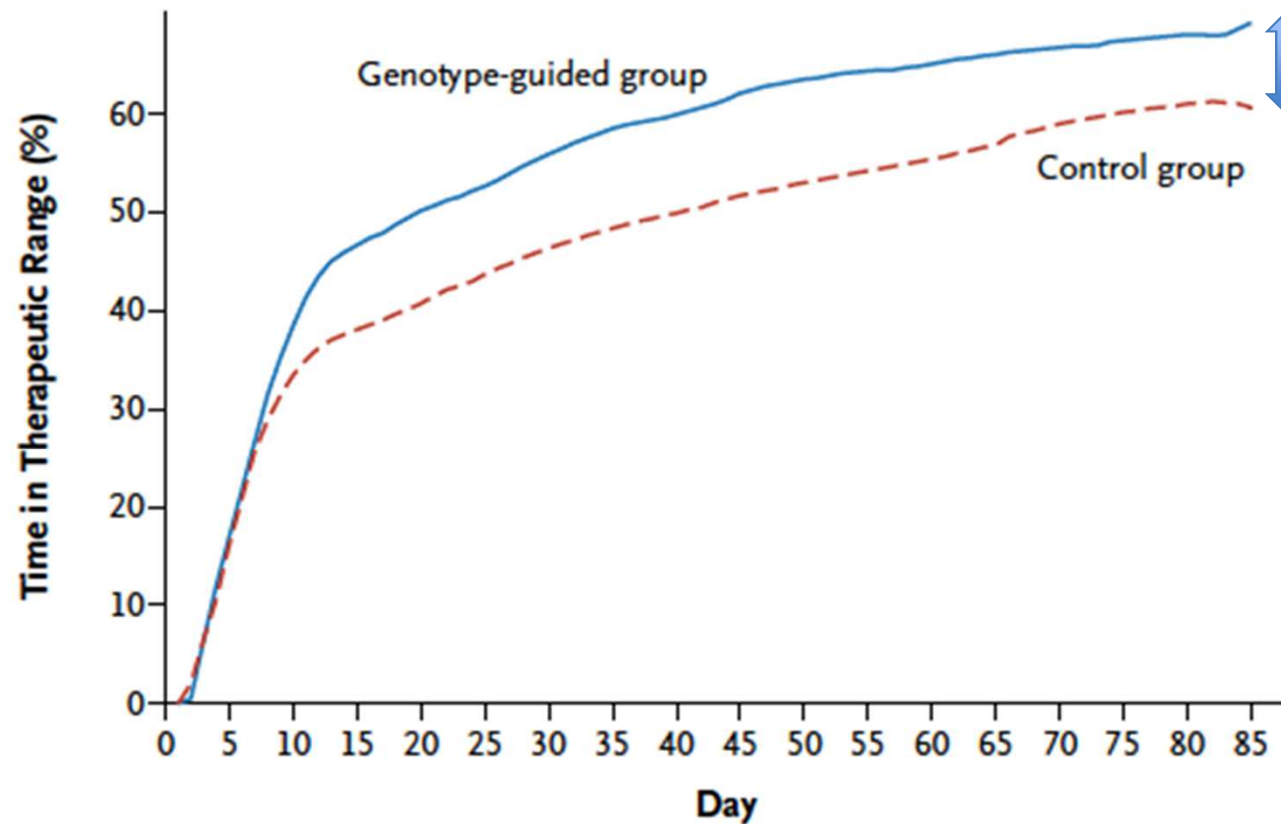
Pirmohamed M, et al; EU-PACT Group.

**A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin**

N Engl J Med. 2013 Dec 12; 369(24):2294-303.

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con fibrilación auricular o tromboembolismo venoso.
- Genotipado de VKORC1, CYP2C93 y CYP2C92 (-1639G→A) realizado con test point-of-care.
- Grupo guiado por genotipo: dosis de warfarina según algoritmos basados en farmacogenética para los primeros 5 días y Grupo control (dosificación estándar)
- **Resultado primario:** porcentaje de tiempo con INR entre 2.0 a 3.0 durante las primeras 12 semanas después de la iniciación warfarina.



**B**

7,5 % (IC: 3,3-10,6)  
 $p < 0,001$

**Figure 1.** Mean International Normalized Ratio (INR) and Percentage of Time in the Therapeutic INR Range.

Kimmel SE et al.

**A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing.**

N Engl J Med. 2013 Dec 12; 369 (24): 2283-93.

Warfarina en 5 días mediante algoritmo con datos de genotipo vs control (N= 1015)

Resultado primario: % **TTR de INR** (entre día 4/5-28)

Resultados:

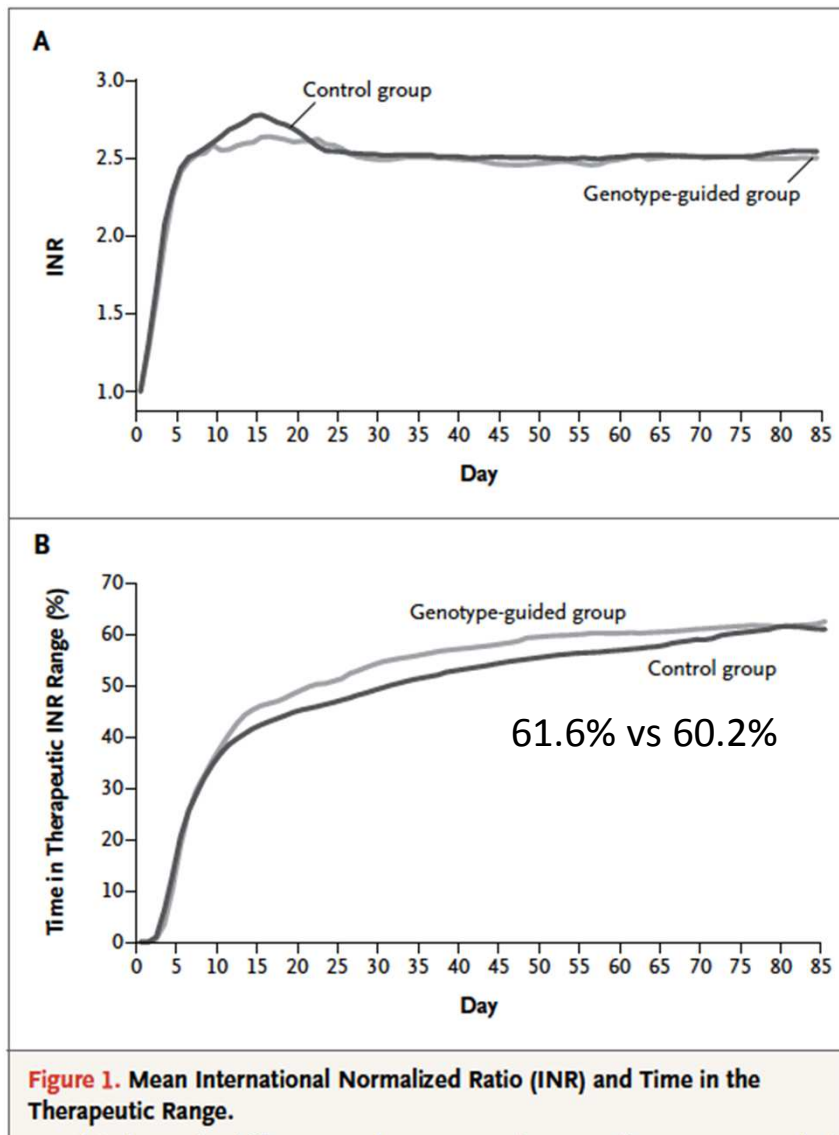
- Grupo genotipo: **45,2 %**
- Control: **45,4 %**

**CONCLUSION:** La dosificación de warfarina guiada por el genotipo no mejora el control de anticoagulación durante las primeras 4 semanas.

Verhoef TI et al; EU-PACT Group.

A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon.

N Engl J Med. 2013 Dec 12;369 (24):2304-12.



- Guiado por genotipo: 273
- Control: 275

La dosificación de acenocoumarol o fenprocoumon no mejora el TTR del INR en 12 semanas tras el inicio del tratamiento

## Pharmacogenetics and Coumarin Dosing — Recalibrating Expectations

Issam Zineh, Pharm.D., M.P.H., Michael Pacanowski, Pharm.D., M.P.H., and Janet Woodcock, M.D.

N Engl J Med 2013; 2273

### RESEARCH HIGHLIGHTS

*Nature Reviews Cardiology* **11**, 1 (2014); published online 3 December 2013; doi:10.1038/nrcardio.2013.187

#### ANTICOAGULATION THERAPY

## Genotype-guided anticoagulation therapy —the jury is still out

*Alexandra Roberts*

---

# Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial

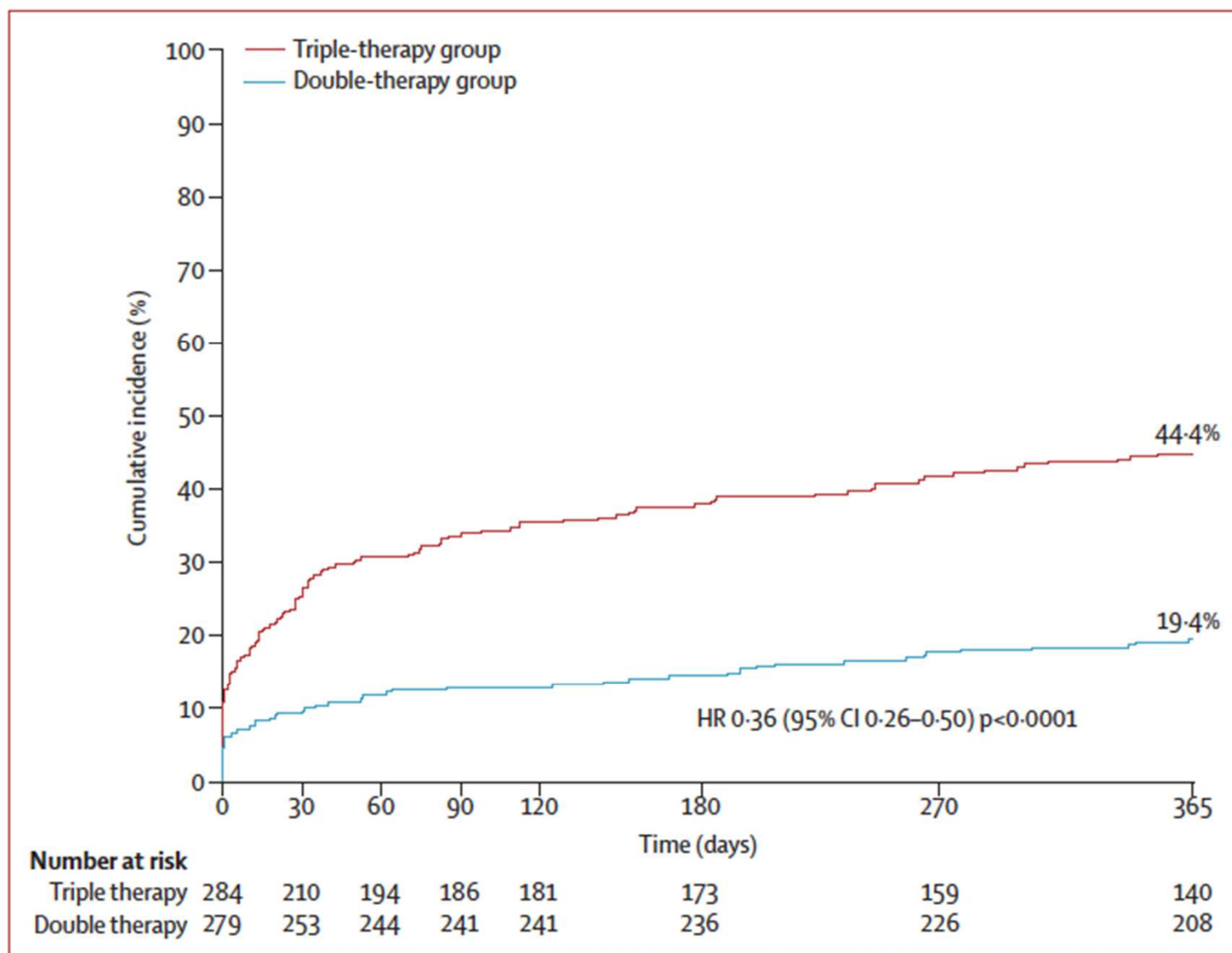


Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators

What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST)

*Lancet. 2013 Mar 30;381 (9872):1107-15.*





**Figure 2: Incidence of the primary endpoint (any bleeding)**

|                                 | Double therapy<br>(n=297) | Triple therapy<br>(n=284) | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Combined secondary endpoint     | 31 (11.1%)                | 50 (17.6%)                | 0.60 (0.38-0.94)      | 0.025   |
| Death                           |                           |                           |                       |         |
| All-cause                       | 7 (2.5%)                  | 18 (6.3%)                 | 0.39 (0.16-0.93)      | 0.027   |
| Cardiac                         | 3 (1.1%)                  | 7 (2.5%)                  | 0.43 (0.11-1.66)      | 0.207   |
| Non-cardiac                     | 4 (1.4%)                  | 11 (3.9%)                 | 0.36 (0.11-1.13)      | 0.069   |
| Myocardial infarction           |                           |                           |                       |         |
| Any                             | 9 (3.2%)                  | 13 (4.6%)                 | 0.69 (0.29-1.60)      | 0.382   |
| STEMI                           | 1 (0.4%)                  | 3 (1.1%)                  | 0.34 (0.04-3.25)      | 0.325   |
| Non-STEMI                       | 8 (2.9%)                  | 10 (3.5%)                 | 0.79 (0.31-2.01)      | 0.625   |
| Target-vessel revascularisation |                           |                           |                       |         |
| PCI or CABG                     | 20 (7.2%)                 | 19 (6.7%)                 | 1.05 (0.56-1.97)      | 0.876   |
| PCI                             | 17 (6.1%)                 | 16 (5.6%)                 | 1.06 (0.54-2.10)      | 0.869   |
| CABG                            | 3 (1.1%)                  | 3 (1.1%)                  | 1.00 (0.20-4.90)      | 0.998   |
| Stroke                          |                           |                           |                       |         |
| Any                             | 3 (1.1%)                  | 8 (2.8%)                  | 0.37 (0.10-1.40)      | 0.128   |
| Ischaemic                       | 2 (0.7%)                  | 8 (2.8%)                  | 0.25 (0.05-1.17)      | 0.056   |
| Haemorrhagic                    | 1 (0.4%)                  | 0                         | NA                    | 0.321   |
| Disabling                       | 2 (0.7%)                  | 2 (0.7%)                  | 0.99 (0.14-6.99)      | 0.988   |
| Non-disabling                   | 1 (0.4%)                  | 7 (2.5%)                  | 0.14 (0.02-1.16)      | 0.034   |
| Stent thrombosis                |                           |                           |                       |         |
| Any                             | 4 (1.4%)                  | 9 (3.2%)                  | 0.44 (0.14-1.44)      | 0.165   |
| Definite                        | 1 (0.4%)                  | 3 (1.1%)                  | 0.33 (0.03-3.22)      | 0.319   |
| Probable                        | 0                         | 2 (0.7%)                  | NA                    | 0.161   |
| Possible                        | 3 (1.1%)                  | 4 (1.4%)                  | 0.75 (0.17-3.30)      | 0.708   |

Percentages are calculated from the Kaplan-Meier curve. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. PCI=percutaneous coronary intervention. CABG=coronary artery bypass graft. NA=not applicable.

**Table 5: Secondary and safety endpoints at 1 year**

## Antecedentes: Revisión sistemática

Si es necesaria la **intervención coronaria percutánea** en pacientes con **anticoagulación a largo plazo** (válvula mecánica o fibrilación atrial), expertos europeos y estadounidenses recomiendan el uso de **la triple terapia con aspirina, clopidogrel y anticoagulación oral**. Estas recomendaciones se basan en **opiniones de experto**. Hasta ahora, no se habían hecho ensayos aleatorios para evaluar el tratamiento óptimo en estos pacientes.

## Interpretación

En este ensayo aleatorio de pacientes con ACO sometidos a intervención coronaria percutánea, el tratamiento con **clopidogrel y ACO** se asoció con un menor riesgo de sangrado y complicaciones que la triple terapia que incluía aspirina. No se encontró **ninguna evidencia de riesgo trombótico sin el uso de aspirina**.

## Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention

Lamberts M et al.

*J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):981-989. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029



| Hazard Ratio (95% CI) for Outcomes Compared With Triple Therapy, by Antithrombotic-Therapy Group |                                         |                                             |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                  | Oral<br>anticoagulation<br>plus aspirin | Oral<br>anticoagulation<br>plus clopidogrel | Aspirin plus<br>clopidogrel |
| <b>All-cause mortality</b>                                                                       | 1.52 (1.17–1.99)                        | 0.87 (0.56–1.34)                            | 1.60 (1.25–2.05)            |
| <b>MI/coronary death</b>                                                                         | 0.96 (0.77–1.19)                        | 0.69 (0.48–1.00)                            | 1.17 (0.96–1.42)            |
| <b>Bleeding complications</b>                                                                    | 0.69 (0.53–0.90)                        | 0.78 (0.55–1.12)                            | 0.48 (0.38–0.61)            |
| Triple therapy=warfarin or phenprocoumon plus both clopidogrel and aspirin                       |                                         |                                             |                             |

12.165 patients with AF: Danish Registry



## Original Article

Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients on Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study

Morten Lamberts<sup>1\*</sup>; Gunnar H. Gislason<sup>2</sup>; Gregory Y.H. Lip<sup>3</sup>;  
Jens Flensted Lassen<sup>4</sup>; Jonas Bjerring Olesen<sup>1</sup>; Anders P. Mikkelsen<sup>1</sup>;  
Rikke Sørensen<sup>1</sup>; Lars Køber<sup>5</sup>; Christian Torp-Pedersen<sup>6</sup>;  
Morten Lock Hansen<sup>1</sup>

Published online before print January 27, 2014  
doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.113.004834

**OBJETIVO:** Investigar la **efectividad y seguridad** de la adición de **antiagregación plaquetaria** al **antagonista de la vitamina K (AVK)** en pacientes con **FA y CC estable**.

**MÉTODOS Y RESULTADOS:** Pacientes con FA y CC estable (> 12 meses a partir del evento coronario) entre 2002-2011. **Resultados: eventos cardiovasculares y hemorragia grave (que requieren hospitalización).** Modelo de regresión de Cox. N= 8.700 pacientes (edad media 74,2 años; 38% mujeres).

Riesgo de muerte o de infarto de miocardio respecto a monoterapia con AVK:

- AVK más aspirina: HR 1.12 (IC: 0.94-1,34)
- AVK más clopidogrel: HR 1.53, IC: 0.93-2,52)

Riesgo de tromboembolismo era comparable en todos los regímenes incluyendo AVK.

Riesgo de sangrado :

- Aspirina: HR 1.50 (IC: 1.23-1.82)
- Clopidogrel: HR 1.84 (IC: 1.11-3,06)



## CONCLUSIONES:

En pacientes con FA y CC estable el tratamiento antiplaquetario asociado a AVK:

- No se asocia a una reducción del riesgo de eventos coronarios recurrentes o de enfermedad tromboembólica
- El riesgo de sangrado se incrementa significativamente.
- La práctica común de la adición de terapia antiplaquetaria a los anticoagulantes orales AVK en pacientes con FA y CAD estable requiere reevaluación.

# New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons

Partha Sardar, et al.

PLOS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 8 October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e77694

## Pacientes con FA y antecedentes de ictus

### NACOS vs warfarina

|                       | OR   | IC        |
|-----------------------|------|-----------|
| Reducción de ictus    | 0,86 | 0,73-1,01 |
| Ictus grave o fatal   | 0,85 | 0,71-1,04 |
| Mortalidad total      | 0,90 | 0,79-1,02 |
| Sangrado intracraneal | 0,42 | 0,25-0,70 |

- No hubo diferencias en la eficacia entre NACOs
- Sangrado grave menor con apixabán y dabigatrán 110 mg comparado con dabigatrán 150 mg y rivaroxabán.

- No hay grandes diferencias en la eficacia entre warfarina y NACO en pacientes con FA e ictus o AIT previo.
- El análisis agrupado reveló un riesgo menor de hemorragia intracraneal con uso de NACO.
- Los efectos relativos de apixaban, dabigatrán (ambas dosis) y rivaroxabán no son significativamente diferentes en los pacientes con FA e ictus o AIT previo.
- Se precisarían de ensayos clínicos aleatorios, centrados en este grupo de riesgo y de comparación cara a cara directa de los NACOs para reconocer correctamente su papel.