

¿Nos olvidamos ya de las
heparinas y de los
antagonistas de la vitamina K?
SI

A.Blanco

El anticoagulante ideal

- ✓ Administración por vía oral.
- ✓ Dosis- respuesta lineal.
- ✓ No necesidad de monitorización rutinaria de su efecto.
- ✓ Comienzo de acción rápido.
- ✓ Amplia ventana terapéutica.
- ✓ Antídoto específico.

El anticoagulante ideal

- ✓ No interacciones con fármacos ni alimentos.
- ✓ No reacciones adversas.
- ✓ Amplio rango de indicaciones.
- ✓ Eliminación por vía diferente a la renal.
- ✓ Seguro en poblaciones especiales: embarazo, edad avanzada, infancia, pesos extremos.
- ✓ Coste asumible

No disponible

Tratamiento anticoagulante clásico:

Heparinas de bajo peso molecular

+

Antagonistas de las vitamina K

HBPM

- ✓ Potente activador de la Antitrombina III, inhibición del Factor X.
- ✓ Efecto predecible.
- ✓ Rápido inicio de su acción.
- ✓ Dosis fija ajustada a peso.
- ✓ Vida media adecuada (cada 12-24 horas).
- ✓ No precisa monitorización de coagulación.
- ✓ Si hace falta se puede determinar la actividad anti Xa.

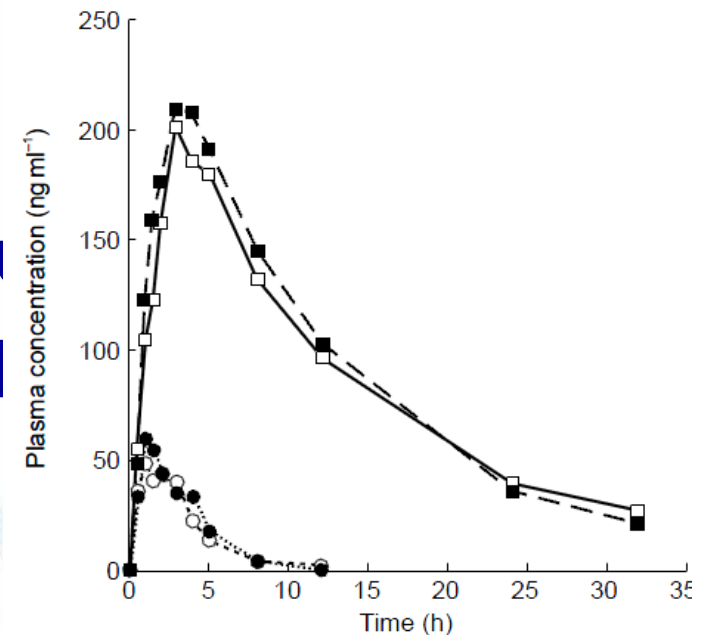
HBPM

- ✗ Eliminación por vía renal:
 - ✱ Se acumula en caso de alteración de la función renal.
 - ✱ No se recomienda para tratamiento anticoagulante en Insuficiencia renal severa (ClCr <30 ml/min) . Si se usa se debe reducir la dosis al 50%.
 - ✱ Monitorización de la actividad anti Xa.
- ✗ Efectos adversos: hemorragias, trombopenia (<HNF), osteoporosis (<HNF).
- ✗ Su uso a largo plazo está limitado por la necesidad de la vía subcutánea y por la posible osteopenia.
- ✗ Antídoto...

Antagonistas de la vitamina K

- ✓ Tratamiento a largo plazo del tromboembolismo arterial y venoso.
- ✓ Amplia experiencia (+50 años) y conocimiento detallado de efectos beneficiosos y adversos.
- ✗ Inicio de acción muy lento.
- ✗ Precisan HBPM para fase aguda
- ✗ Duración de efecto prolongada

Hoon et al. Br J Clin Pharmacol 1997.



Antagonistas de la vitamina K

- × Influencia de polimorfismos genéticos de enzimas del P450, de la VKOR y del factor IX.
- × Múltiples interacciones con fármacos y alimentos.
- × Ventana terapéutica estrecha.
- × Precisan monitorización del INR y ajuste de dosis para mantener INR en rango.
- × Antídoto...

Antagonistas de la vitamina K

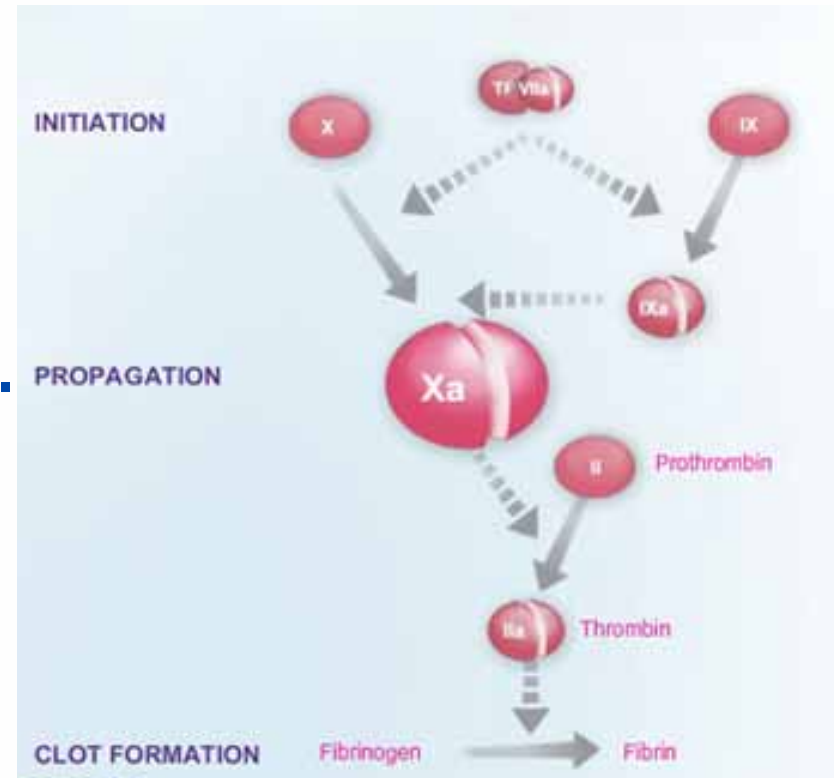
- ✗ Determinación del INR incómoda para el enfermo, costosa.
- ✗ Calidad de la anticoagulación: Tiempo en rango terapéutico. Se correlaciona negativamente con sangrado mayor:
 - Ensayos randomizados : 65%.
 - Clínicas: 67%.
 - Comunidad: 56%.

Van Walraven et al. Circulation 2006; 129: 1155-1166.

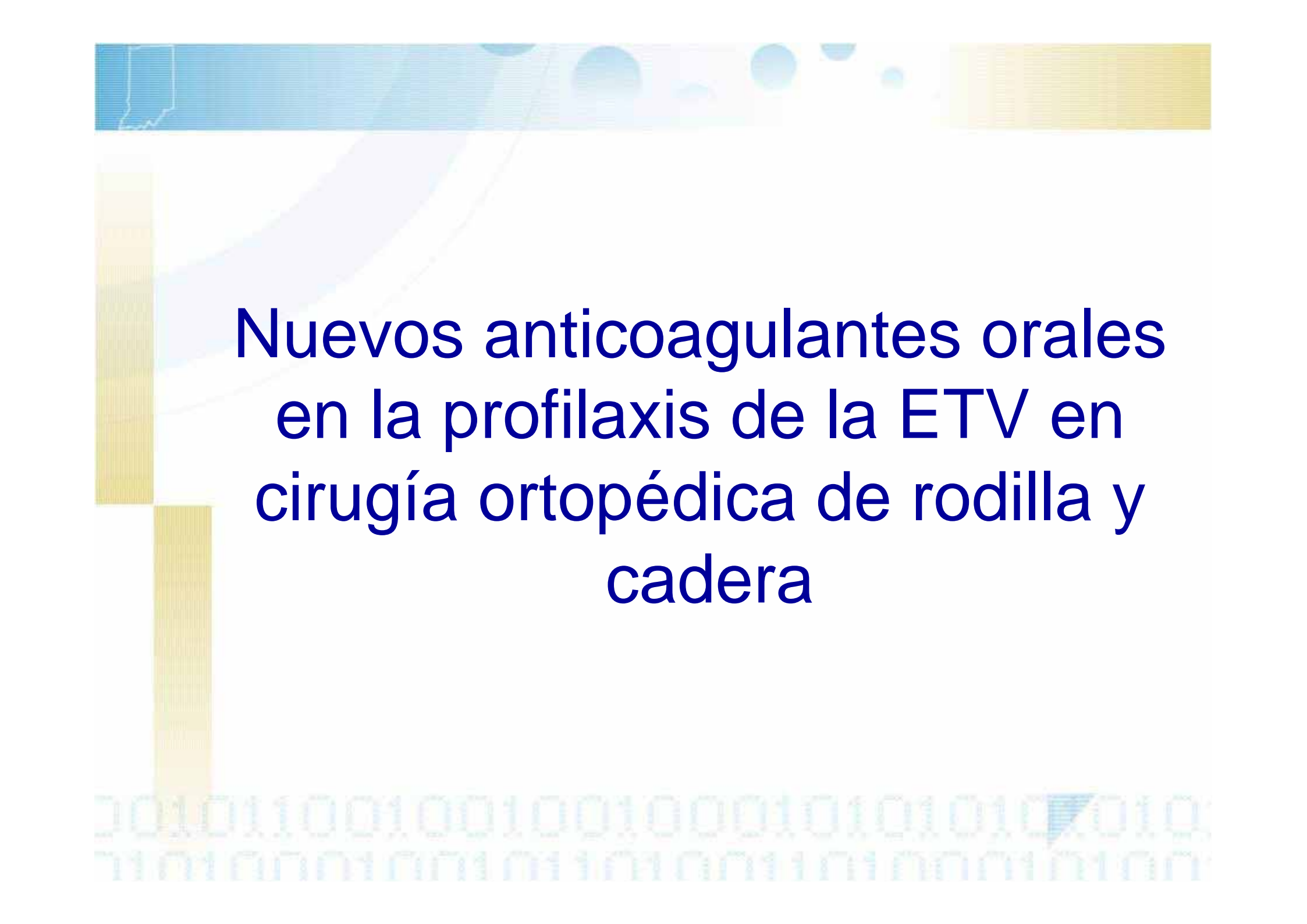
- Infrautilización de los antagonistas de la vitamina K.

Nuevos anticoagulantes orales

- Dabigatrán: Anti II.
- Rivaroxabán: Anti Xa.
- Apixabán: Anti Xa.



Primeros ensayos publicados año 2004.
Número aproximado de enfermos que han
recibido tratamiento con alguno de los nuevos
anticoagulantes: **75.000 pacientes**
(*Eikelboom and Weitz. Circulation 2010*)



Nuevos anticoagulantes orales en la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica de rodilla y cadera

Dabigatrán en la profilaxis de ETV en cirugía ortopédica

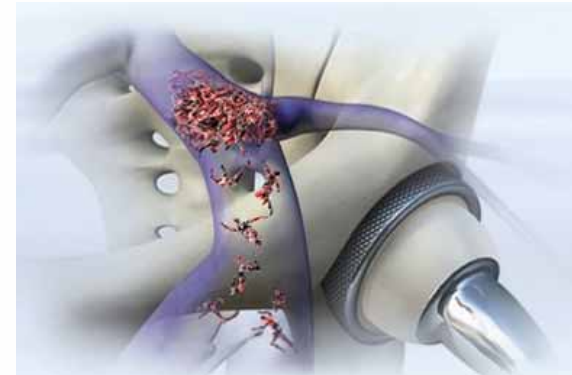
- Estudios RE-MODEL, RE-NOVATE: *Eriksson et al. J Thromb Haemost 2007; Eriksson et al. Lancet 2007.*
- **Dabigatrán** (75 mg o 110 mg a las 1-4 h de cirugía, seguido de 150 o 220 mg/24h) es **similar a 40 mg de enoxaparina** (12 h preoperatorio) en la prevención de ETV en reemplazamiento de cadera y rodilla.
- No diferencias en hemorragias mayores.
- Estudio RE-MOBILIZE (*J Arthroplasty*, 2008).
Dabigatrán inferior a 30 mg/12 h d enoxaparina.



RENOVATE^{II}
Study of extended thromboembolism prevention after hip surgery

Rivaroxabán en profilaxis ETV en CO

- Ensayos RECORD: Rivaroxabán (10 mg/día) mejor que enoxaparina (40 mg/día, 30 mg/12 h) en la profilaxis de TVP tras reemplazo de rodilla y cadera, sin aumento de las hemorragias.
 - Lassen et al, N Engl J Med 2008.
 - Turpie et al, Lancet 2009.
 - Eriksson et al , N Engl J Med 2008.
 - Kakkar et al, Lancet 2008.
- Análisis 4 ensayos: Comparado con enoxaparina, Rivaroxabán reduce la ETV sintomática y todas las causas de mortalidad después de cirugía ortopédica de rodilla y cadera, con un incremento pequeño de sangrado. - Turpie et al. *Thromb Haemost* 2011.



Apixabán en la profilaxis de ETV

- Estudios ADVANCE :
- Artroplastia de rodilla: Apixabán 2.5 mg/12h inferior a enoxaparina 30 mg/12 h, con reducción de las hemorragias.
 - *Lassen et al, N Engl J Med 2009.*
- Artroplastia de rodilla y cadera: **Apixabán 2.5 mg/12h superior a enoxaparina 40 mg/24h.** Riesgo de sangrado similar.
 - *Lassen et al, Lancet 2010.*
 - *Lassen et al, N Engl J Med 2010.*



Nuevos anticoagulantes en el tratamiento de la ETV

Dabigatrán en Tto. TVP o TEP

- Estudio RE-COVER. (*Schulman et al. N Engl J Med 2009*).
- HBPM 5-10 días + Dabigatrán 150 mg/12h. 6 meses.
- HBPM + Warfarina (INR 2-3). 6 meses
- **Dabigatrán no inferior a warfarina** en la prevención de recurrencias.
- No diferencias en hemorragias mayores.
- **Dabigatrán menor número total de hemorragias.**
- No diferencias en n^o total de efectos secundarios pero grupo de Dabigatrán más



RECOVER™
Study of treatment of
venous thromboembolism

Rivaroxabán en Tto de TVP

- Estudio EINSTEIN (*N Engl J Med*, 2010) :
- Rivaroxabán 15 mg/12 h 3 semanas seguido de 20 mg/día 3, 6 O 12 meses.
- Enoxaparina + antagonistas de vitamina K (INR 2-3).
- **Rivaroxabán fue similar en eficacia y seguridad al tratamiento clásico.**
- Estudio de **Extensión**: Rivaroxabán /placebo tras los primeros 6 meses de tratamiento. Rivaroxabán fue **más eficaz que el placebo con aumento de hemorragias clínicamente relevantes.**

Dabigatrán en Fibrilación auricular

- Estudio RE-LY. (Connolly et al. N Engl J Med 2009).
- Dabigatrán 110-150 mg/12h. Warfarina INR 2-3.
- CHADS₂ : 2.1
- **Dabigatrán 150 mg / 12 h superior a warfarina** con menos ictus y embolismos sistémicos y similar sangrado mayor.
- **Dabigatrán 110 mg/12 h igual a warfarina** en embolismos, pero **menos hemorragias mayores.**



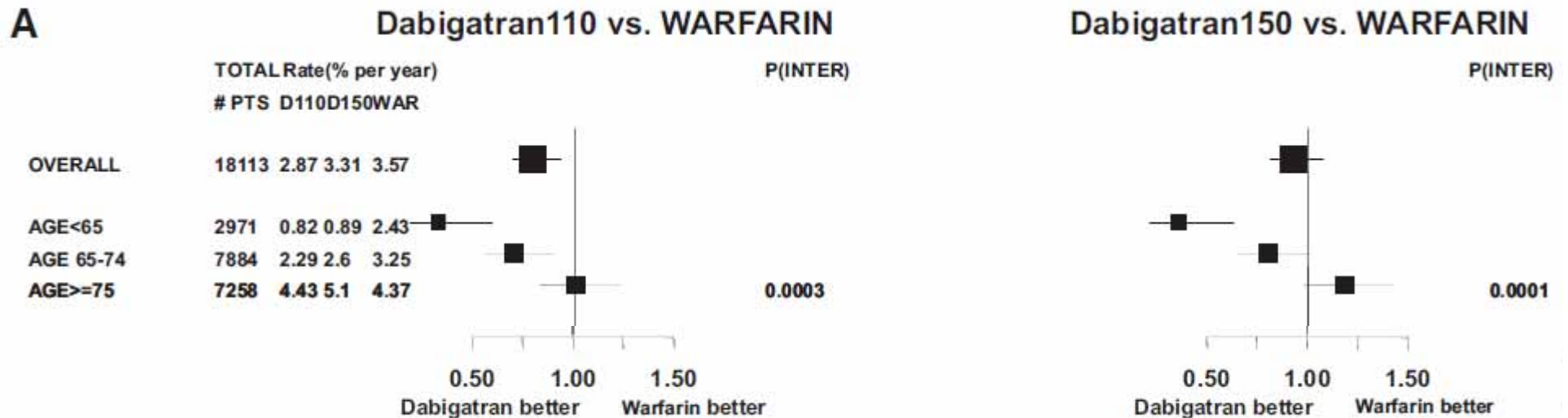
RELY[®]

Study of stroke prevention
in atrial fibrillation

Dabigatrán en Fibrilación auricular

Subgrupos

- Tiempo en rango terapéutico (*Wallentin et al. Lancet 2010*).
Mayores ventajas de dabigatrán cuando el TRT es menor (64%).
- Hemorragias según edad. (*Eikelboom et al. Circulation 2011*).



Rivaroxabán en Fibrilación auricular

- Estudio ROCKET AF (*Patel et al, N Engl J Med, 2011*):
- Rivaroxabán 20 mg/día (15 mg/día CrCl: 30-49 ml/min), warfarina INR 2-3.
- CHADS₂: 3.48.
- **Rivaroxabán** mostró una eficacia **similar a la warfarina** en la prevención de ictus y embolismos sistémicos.
- No diferencias en el riesgo de sangrado mayor. Las **hemorragias intracraneales fatales** fueron **inferiores** en el grupo de **Rivaroxabán**.

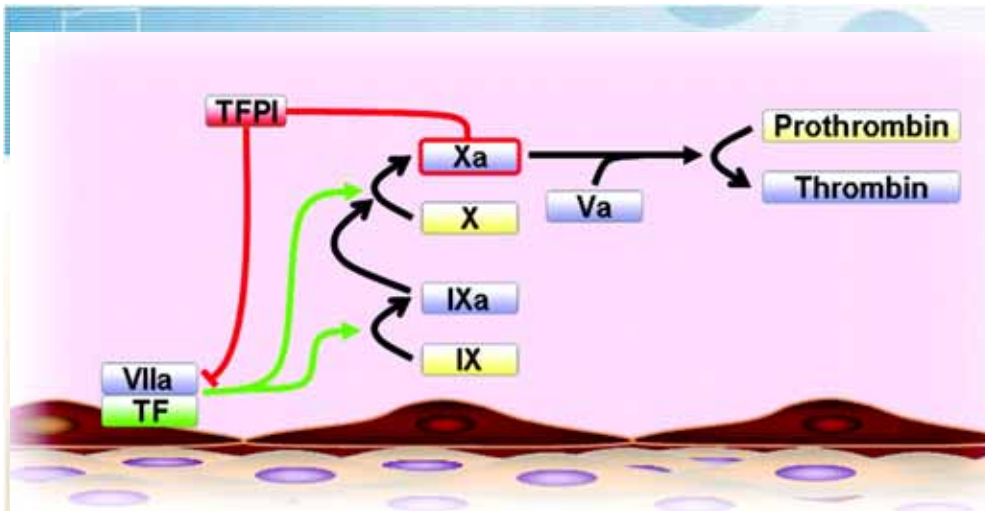


ROCKETAF

Apixabán en Fibrilación auricular

- Estudio ARISTOTLE: (*Granger et al. N Engl J Med, 2011*).
- Apixabán 5 mg/12h (2.5 mg/12 h si: + 80 años, peso < 60 kg, creatinina > 1.5 mg/dl), warfarina INR: 2-3.
- CHADS₂: 2.1
- **Apixabán fue superior a warfarina en la prevención de ictus y embolismos sistémicos, con menor riesgo de hemorragias y de muerte.**





Nuevos anticoagulantes orales en FA y hemorragia intracraneal

	RIESGO RELATIVO	P
DABIGATRÁN 110 MG	0.31 (0.20-0.47)	<0.001
DABIGATRÁN 150 MG	0.40 (0.27-0.60)	<0.001
RIVAROXABÁN	0.67 (0.47-0.93)	0.02
APIXABÁN	0.42 (0.30-0.58)	<0.001



INDICACIONES APROBADAS

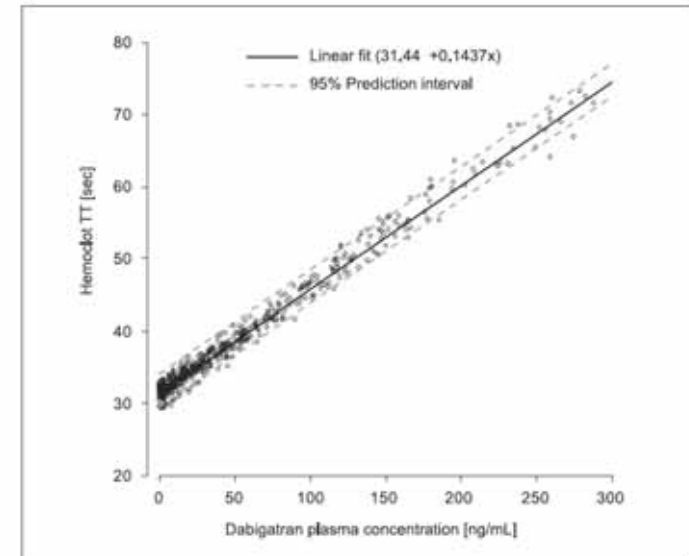
- **Dabigatrán:** Profilaxis de ETV en reemplazamiento de rodilla y cadera en el adulto, fibrilación auricular no valvular.
- **Rivaroxabán:**
 - Profilaxis de ETV en reemplazamiento de rodilla y cadera en el adulto.
 - Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA opinión positiva para la Prevención del Ictus y Embolia Sistémica en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular y tratamiento de la TVP y prevención de recurrencias.
- **Apixabán :** Profilaxis de ETV en reemplazamiento de rodilla y cadera en el adulto.

Nuevos anticoagulantes orales

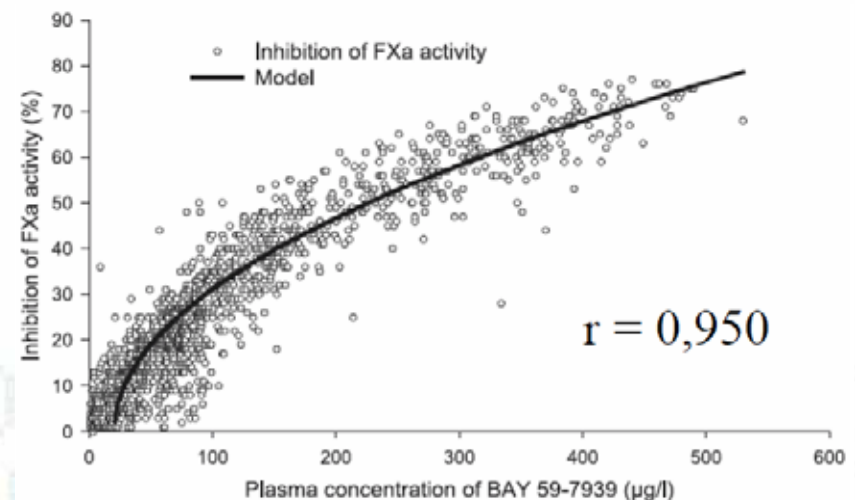
- ✓ Administración por vía oral: Facilidad de uso.
- ✓ Rápida presentación de la acción: No precisan otro fármaco en la fase aguda.
- ✓ Vida media corta. Ventaja en caso de sobredosis.
- ✓ Efecto anticoagulante predecible. Se usan a dosis fijas.
- ✓ De forma rutinaria no precisan monitorización de la coagulación.

Monitorización

- Dabigatrán:
 - Tiempo de trombina
 - Tiempo de ecarina.
 - TT por Hemoclot.
- Rivaroxabán:
 - Actividad anti Xa. (TECHNOVIEW Rivaroxaban*)
- Apixabán:
 - Actividad anti Xa.



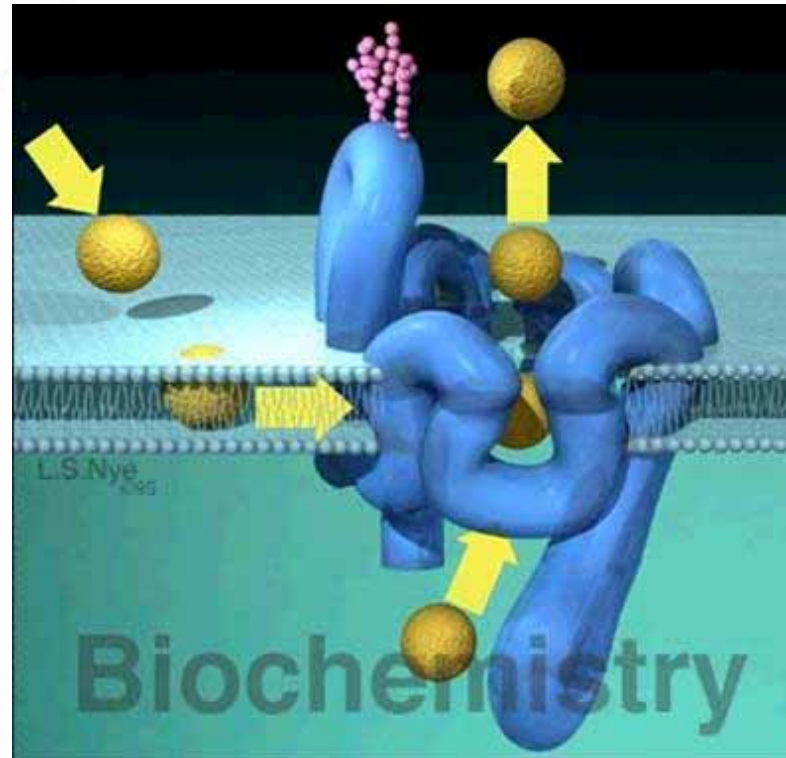
Thrombosis and Haemostasis 103.6/2010



Metabolismo y vías de eliminación

	Eliminación renal	Eliminación fecal	Metabolismo hepático P450
Dabigatrán	90-95 %	5-10 %	No
Rivaroxabán	70 % (1/2 inactivo)	30 %	Si
Apixabán	30 %	70 %	Si

Nuevos anticoagulantes orales. Interacciones



Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán son substratos del sistema de transporte de membrana de la Glicoproteína P.

Interacciones Nuevos ACO

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
Inhibidores P-gp ↑ [] plasmática	Amiodarona Verapamilo Quinidina		
Inhibidores CYP3A4 y P-gp ↑ [] plasmática	Ketoconazol Claritromicina	Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Ritonavir Claritromicina	Ketoconazol
Inductores CYP3A4 Y P-gp ↓ [] plasmática	Rifampicina	Rifampicina Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital	Rifampicina
↑ [] plasmática	AAS, Copidogrel Enoxaparina Diclofenaco	AAS, Copidogrel Enoxaparina Naproxeno	AAS, Copidogrel HBPM Ibuprofeno, Naproxeno

Anticoagulantes y Antídotos



¿Impide el uso de un fármaco anticoagulante la carencia de un antídoto específico?

Anticoagulantes y antídotos

HBPM
Fondaparinux

Sulfato de protamina:
Neutraliza 50-60 % del efecto de las HBPM.
Fondaparinux: Carece de antídoto específico,
Factor VII recombinante
Antitrombina recombinante

Antagonistas
de la vitamina
K

Vitamina K: Tarda horas en hacer efecto
Plasma Fresco
Complejo protrombínico

Nuevos
anticoagulante
s orales

No antídoto específico, pero...

ANTÍDOTOS

Dabigatrán

Es dializable.
Es adsorbido por el carbón activado
Factor VII recombinante: datos contradictorios.

Rivaroxabán

Factor Xa truncado (*Lu G, Blood 2008; Lu G J Thromb Haemost 2009*). Apixabán
Complejo protrombínico (*Eerenberg et al, Circulation 2011*)

Coste- eficacia de los nuevos anticoagulantes

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Pharmacoeconomics 2008; 27 (10): 829-846
1175-2875/08/AD10-829/\$40.00
© 2008 Adis Data Information Sv. All rights reserved.

A Cost-Effectiveness Model Comparing Rivaroxaban and Dabigatran Etexilate with Enoxaparin Sodium as Thromboprophylaxis after Total Hip and Total Knee Replacement in the Irish Healthcare Setting

Laura McCullagh,¹ Lesley Tilson,¹ Cathal Walsh^{1,2} and Michael Barry¹

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

Conclusion: In patients aged 65 years or older with nonvalvular AF at increased risk for stroke (CHADS₂ score ≥ 1 or equivalent), dabigatran may be a cost-effective alternative to warfarin depending on pricing in the United States.

Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation

Shimoli V. Shah and Brian F. Gage

Circulation 2011, 123:2562-2570: originally published online May 23, 2011
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985655

The relative benefits of dabigatran depended on how well warfarin therapy was managed.⁵⁹ The percentage of time in which the INR was therapeutic in RE-LY averaged 64%,⁸ but varied widely. For patients already taking warfarin who have excellent INR control, dabigatran 150 mg (twice daily) was not cost-effective (Figure 3C). In contrast, for patients whose INR control was poor, dabigatran 150 mg was widely cost-effective (Figure 3B). In summary, the benefits of dabigatran outweigh costs in AF patients at moderate to high risk of stroke and/or hemorrhage unless their INR control with warfarin therapy would be excellent.

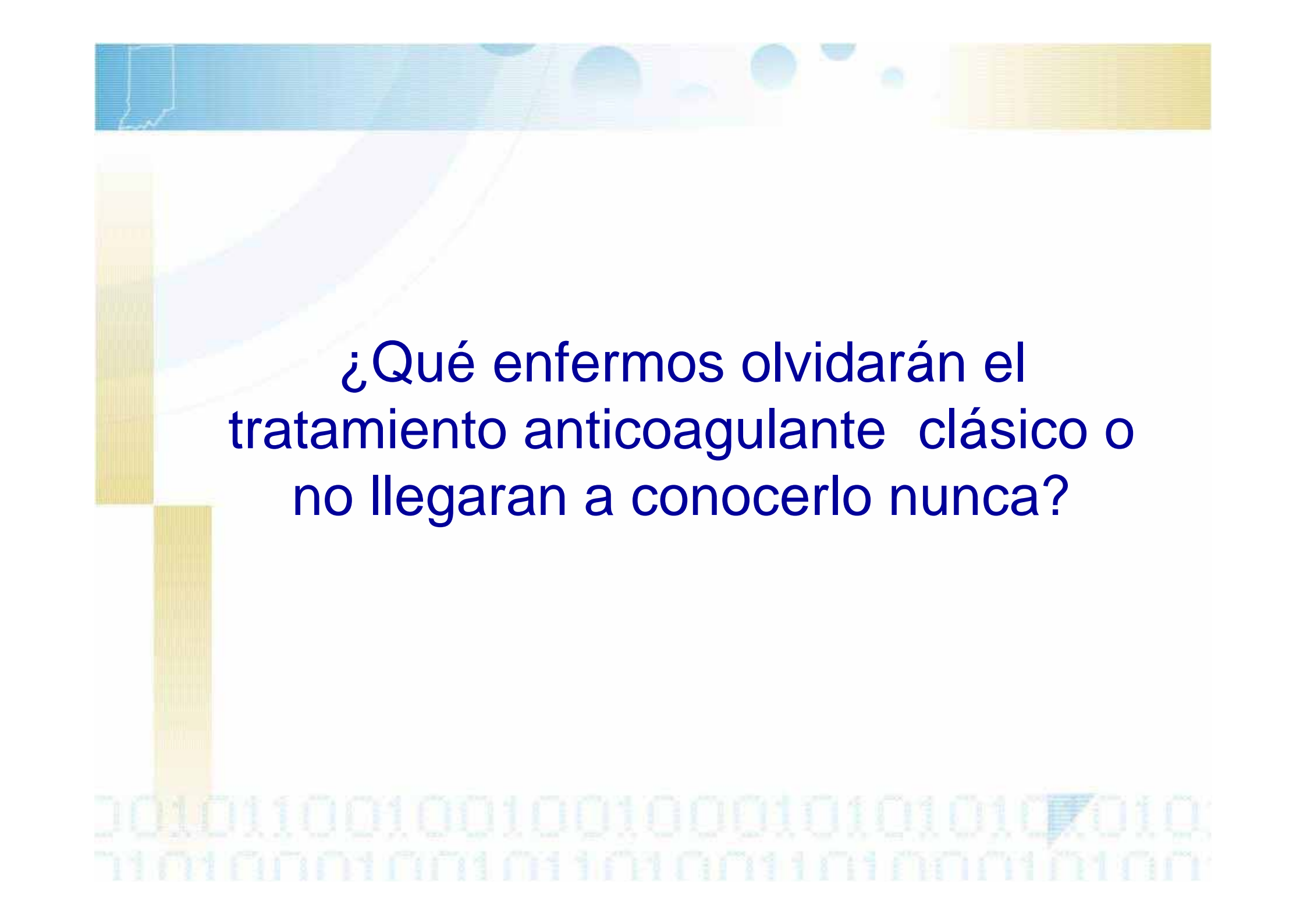
¿Nos olvidamos ya de las heparinas y de los antagonistas de la vitamina K?

¿Quién puede olvidarse de las heparinas y de los antagonistas de la vitamina K?

¿Los médicos o los enfermos?

Heparina sódica en perfusión

- Mujer de 50 años que tras TEC sufre TVP proximal y TEP. Colocación filtro de cava y posterior retrombosis que engloba el filtro con afectación de venas renales.
- Mujer gestante con TVP+TEP y fecha prevista de parto 5 días después.
Imposibilidad de colocar filtro de cava.
Los médicos no debemos de desterrar de nuestro arsenal terapéutico ninguna herramienta que en un momento determinado pueda ser útil



¿Qué enfermos olvidarán el
tratamiento anticoagulante clásico o
no llegarán a conocerlo nunca?

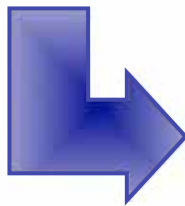
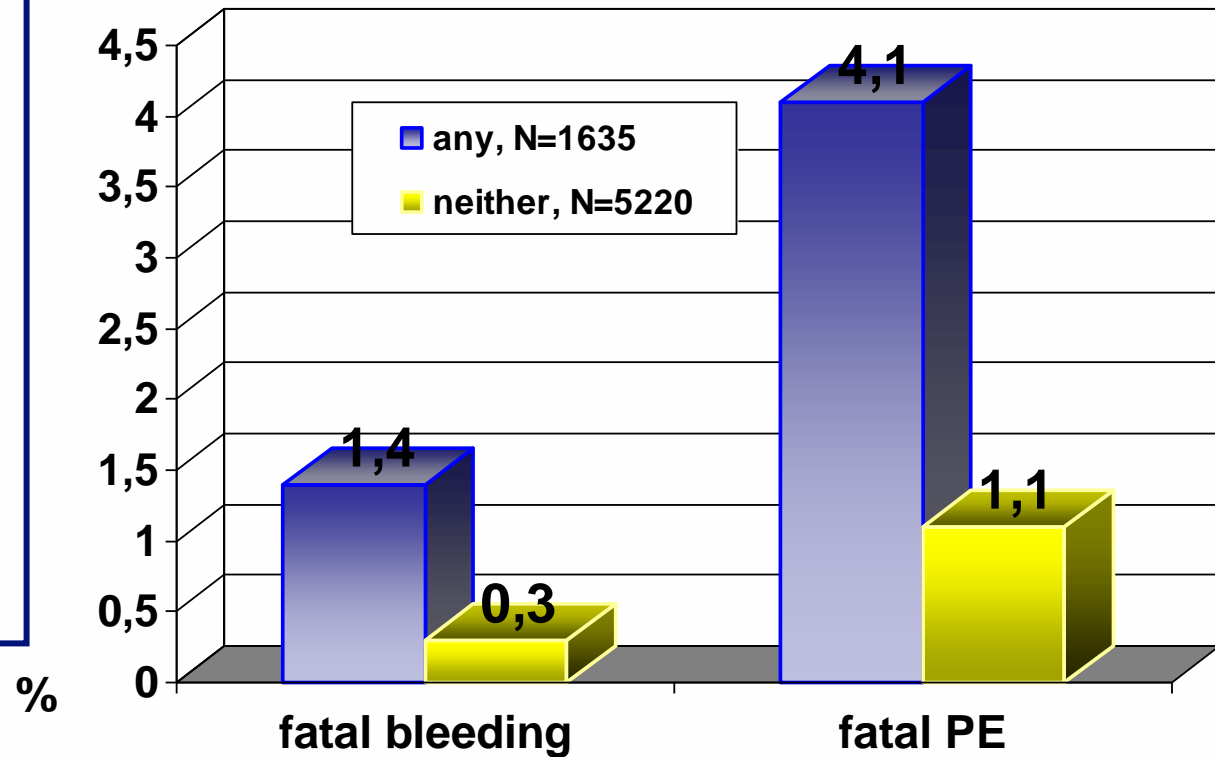


Management of Patients with Acute Venous Thromboembolism: Findings from the RIETE Registry

Manuel Monreal^a, Carmen Suárez^b, José A.G. Fajardo^c, Raquel Barba^d, Fernando Uresandi^e, Reina Valle^f, Pilar Rondón^g and the RIETE investigators

6,855 patients:

- 180, recent bleeding
- 935, renal insufficiency
- 627, abnormal PT
- 175, thrombocytopenia
- 48, pregnancy
- 1635, any of the above
- 5220, neither

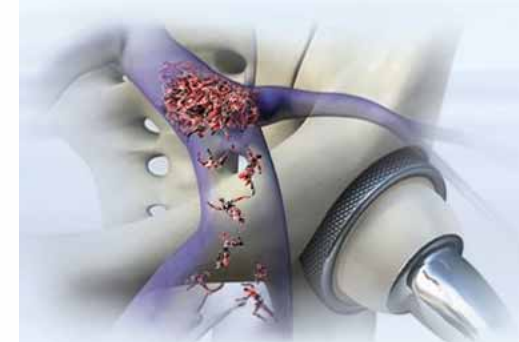


• 24% had exclusion criteria for RCT

76% podrían haber entrado en un ensayo

¿Qué enfermos olvidarán el tratamiento anticoagulante clásico?

- Enfermos sometidos a reemplazo de cadera y rodilla.



- Pacientes anticoagulados con AVK que presenten un tiempo en rango terapéutico bajo.

- Enfermos polimedcados con fármacos que interaccionan con los AVK .



¿Qué enfermos olvidarán el tratamiento anticoagulante clásico?

- Personas con AVK que de forma habitual consumen alcohol y son incapaces de dejarlo, o aquellos que no siguen las indicaciones sobre la dieta.
- Pacientes que se niegan a tomar AVK.



Pacientes con Fibrilación auricular de reciente diagnóstico

europapress.es | SALUD
Miércoles, 14 de septiembre 2011 últimas noticias

2012 Constitución Española CONCORDIO PARA LA CONMEMORACIÓN DEL CENTENARIO DE LA CONSTITUCIÓN DE 1812
CANAL LA PEPA 2011
nuevos anticoagulantes orales Busca

NACIONAL | INTERNACIONAL | ECONOMÍA | DEPORTES | TV | CULTURA | SOCIEDAD | SALUD | COMUNICADOS | INNOVA | VÍDEOS | FOTOS | SERVICIOS

SALUD > Política Sanitaria | Salud y Bienestar | Farmacia | Investigación | Asistencia | Blogs | twitter @ep_salud

DESTACADAS

- El Banco Mundial crítica a la eurozona por no avanzar en su unión fiscal
- Blanco dice que 90.000 contribuyentes pagarán el Impuesto sobre Patrimonio
- Zapatero cree que el crecimiento del PIB se mantendrá en el tercer trimestre
- Fitch rebaja la calificación de Canarias por su fuerte deterioro fiscal

⚠ Aviso: Esta noticia tiene más de un año. Última actualización: 06/06/2010 19:13

SEGÚN UN EXPERTO

Los nuevos anticoagulantes orales servirán pronto para la prevención del ictus

TRADUCTOR

Seleccionar idioma

Deja tu comentario

Imprimir Enviar

COMPARTE ESTA NOTICIA

tweet enviar

menear tuenti

Los nuevos anticoagulantes orales podrán aplicarse dentro de poco tiempo como forma de prevención del ictus, ya que no necesitan controles exhaustivos como en el caso del acenocumarol ('Sintrom'), según ha asegurado el doctor Diego Dulanto Zabala, médico adjunto del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Basurto, Bilbao, en la III Reunión de la Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia Perioperatoria de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) que se celebra en Madrid.

El especialista ha explicado que "aunque actualmente su uso sólo está aprobado en la tromboprolifaxis tras cirugía protésica de rodilla y cadera, posiblemente en poco tiempo, se aprobará su uso para otras



A LA ÚLTIMA EN CHANCE



Pacientes que soliciten cambiar el AVK por un nuevo anticoagulante

ELPAÍS.com > Deportes

"Ha sido aterrador"

Serena Williams, ex número uno y campeona de 13 grandes, ya tiene el alta tras ser ingresada por una embolia pulmonar

J. J. MATEO - Madrid - 02/03/2011

Vota ☆☆☆☆☆ | Resultado ★★★★★ 57 votos



Recomendar 32

ESPECIAL: [consulta toda la información sobre Tenis](#)

La estadounidense Serena Williams, de 29 años, ganadora de 13 títulos del Grand Slam, sufrió la semana pasada una embolia pulmonar y el lunes fue atendida "de urgencia" en el hospital Cedars-Sinai de Los Ángeles por un hematoma en la misma zona. Esa segunda dolencia sería consecuencia del tratamiento seguido para luchar contra el coágulo que le había provocado la embolia. Así se lo reconoció a la revista *People* Nicole Chabot, portavoz de la tenista, que lleva sin competir desde el pasado verano, cuando se lesionó un pie al pisar un cristal roto a la salida de un restaurante, según dijo. Anoche, sin embargo, le dieron el alta. "Ha sido extremadamente duro, aterrador y decepcionante. Sé que me pondré bien, pero estoy rezando y deseando dejar esto atrás pronto", señaló la tenista, ya en su domicilio. "Con continuas visitas del doctor para monitorizar la situación, se está recuperando en casa bajo estricta supervisión médica", aclararon sus agentes.

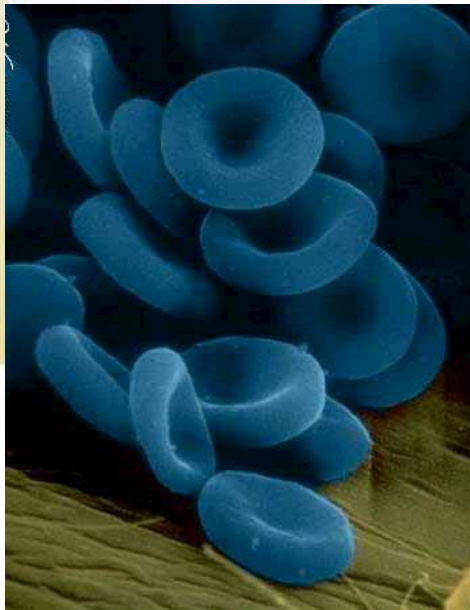


Serena Williams golpea la pelota durante la final del último torneo de Wimbledon. - ADRIAN DENNIS (AFP)

publicidad

- Enfermos que no puedan realizarse los controles rutinarios de INR.
- Pacientes con TVP o TEP.

¿Qué nos exige a los Internistas la aparición de los nuevos anticoagulantes orales?



- Disponer de información detallada de todos los anticoagulantes y de las peculiaridades de cada uno de ellos.
- Conocimiento minucioso de las características de nuestros enfermos.
- Elección adecuada y “a medida” del tipo de anticoagulante.
- Educar a nuestros pacientes sobre los aspectos clave del tratamiento prescrito.
- Coordinación con Hematología para resolver las complicaciones hemorrágicas

¿Qué nos hace falta para afianzarnos en el manejo de los nuevos anticoagulantes orales?

10º Aniversario Registro RIETE

2001-2011

R.I.E.T.E



Presente / Futuro inmediato

De forma progresiva muchos de nuestros enfermos van a poder olvidarse del tratamiento anticoagulante clásico y, sobre todo, muchos de ellos ni siquiera van a conocerlo.

Muchas gracias