

Tratamiento antitrombótico en la Fibrilación Auricular (FA) Actualización terapéutica

Seminario sobre
“Nuevas Perspectivas en la Prevención del Ictus
por Fibrilación Auricular”

54 Congreso de la S.E.F.H.

Eduardo Climent Grana
Servicio de Farmacia
Departamento de Salud 19- Alicante - Hospital General
Facultad de Farmacia – UMH Elche

Zaragoza – 23 de Septiembre 2009

FA no valvular: actualidad y cambios

Cuestiones

- Avances en terapia antitrombótica
- Identificar los pacientes de riesgo
- Control de frecuencia vs ritmo
- Comprensión de la etiopatogenia
- Controlar la hipertensión arterial
- Aproximaciones no farmacológicas
- Anticoagulación crónica

Cambios

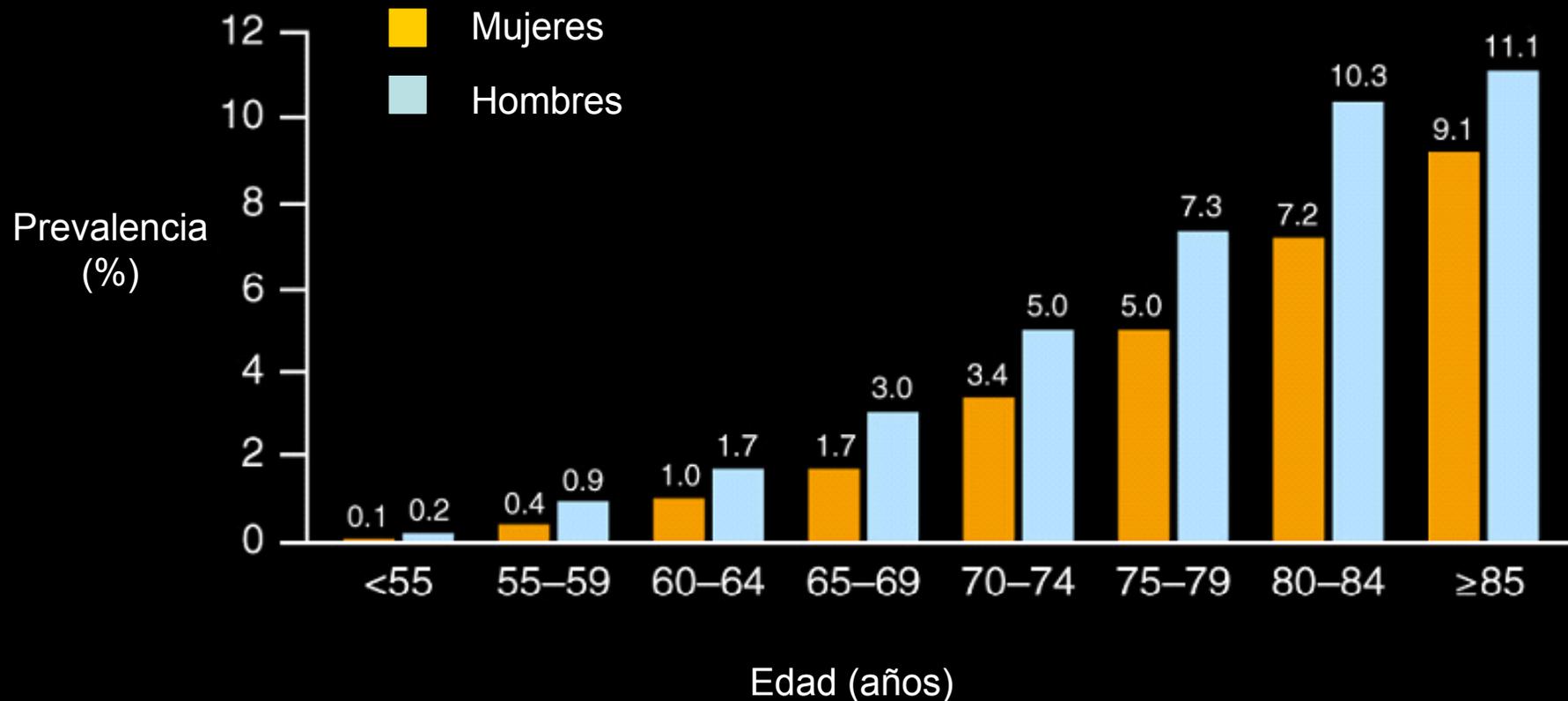
- Nuevos antitrombóticos
- Métodos exactos, no invasivos
- Mejorar enfoque antiarrítmico
- Medida de la función diastólica y hemostasia
- Dispositivos de prevención del embolismo
- Preferencias del paciente en relación al sangrado

El objetivo:

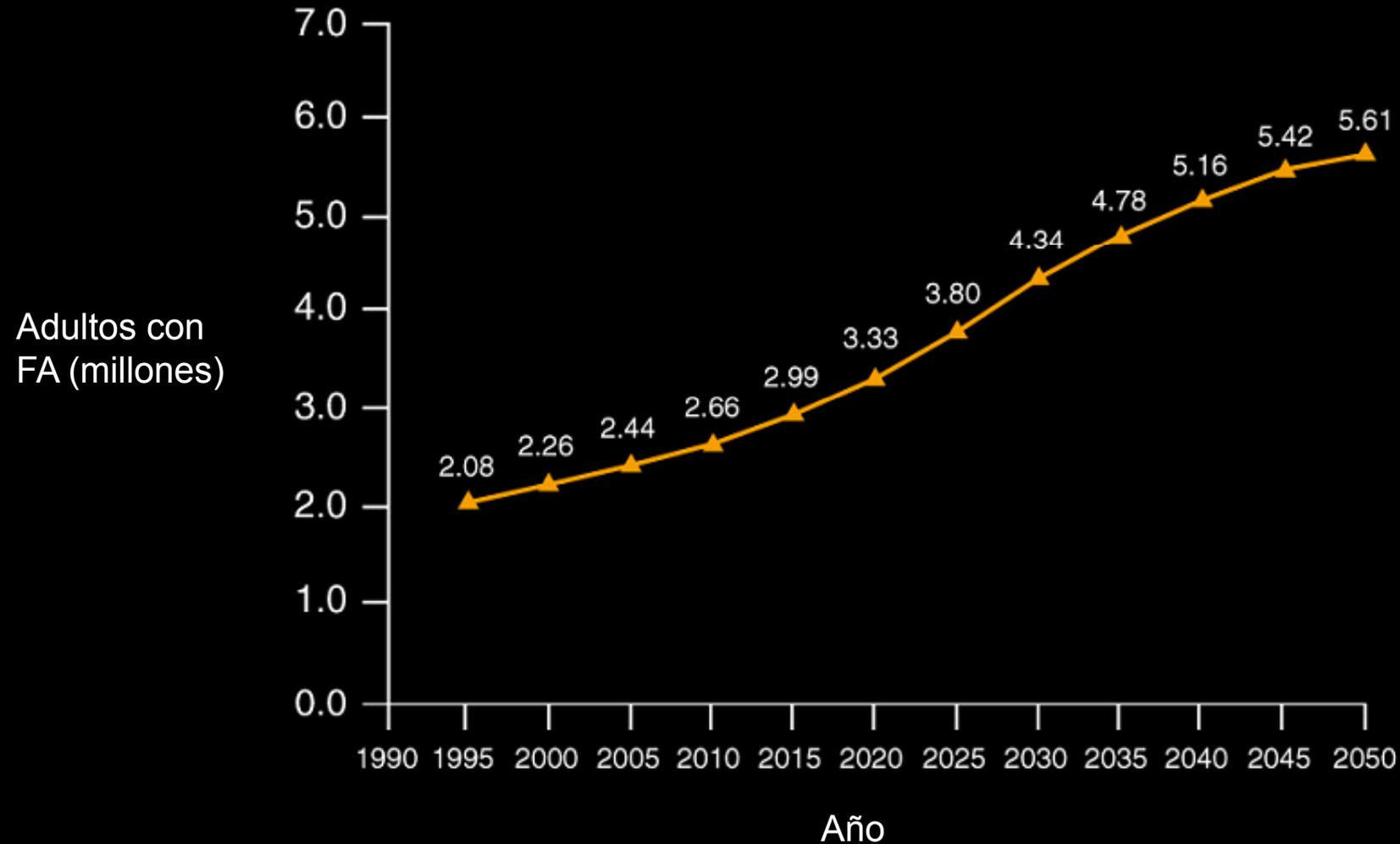
Proporcionar una farmacoterapia efectiva a la mayoría de pacientes y prevenir miles de ICTUS

ATRIA: Prevalencia de FA por edad y sexo

19.794 adultos con FA entre 1996 – 1997. Población de estudio - 1.89 millones

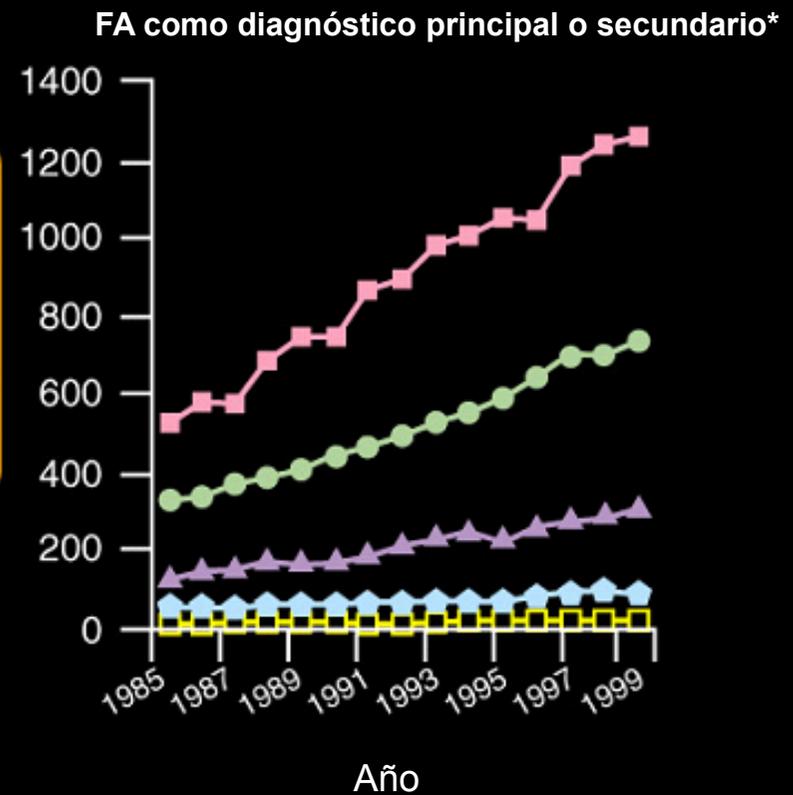
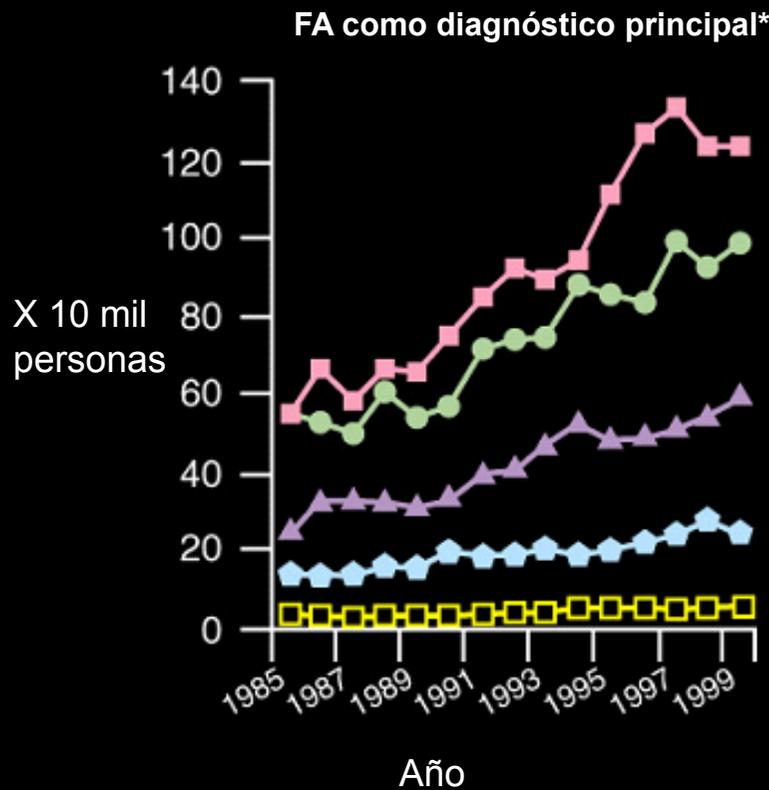


ATRIA: Estimación del número de pacientes con FA



Las hospitalizaciones por FA siguen creciendo

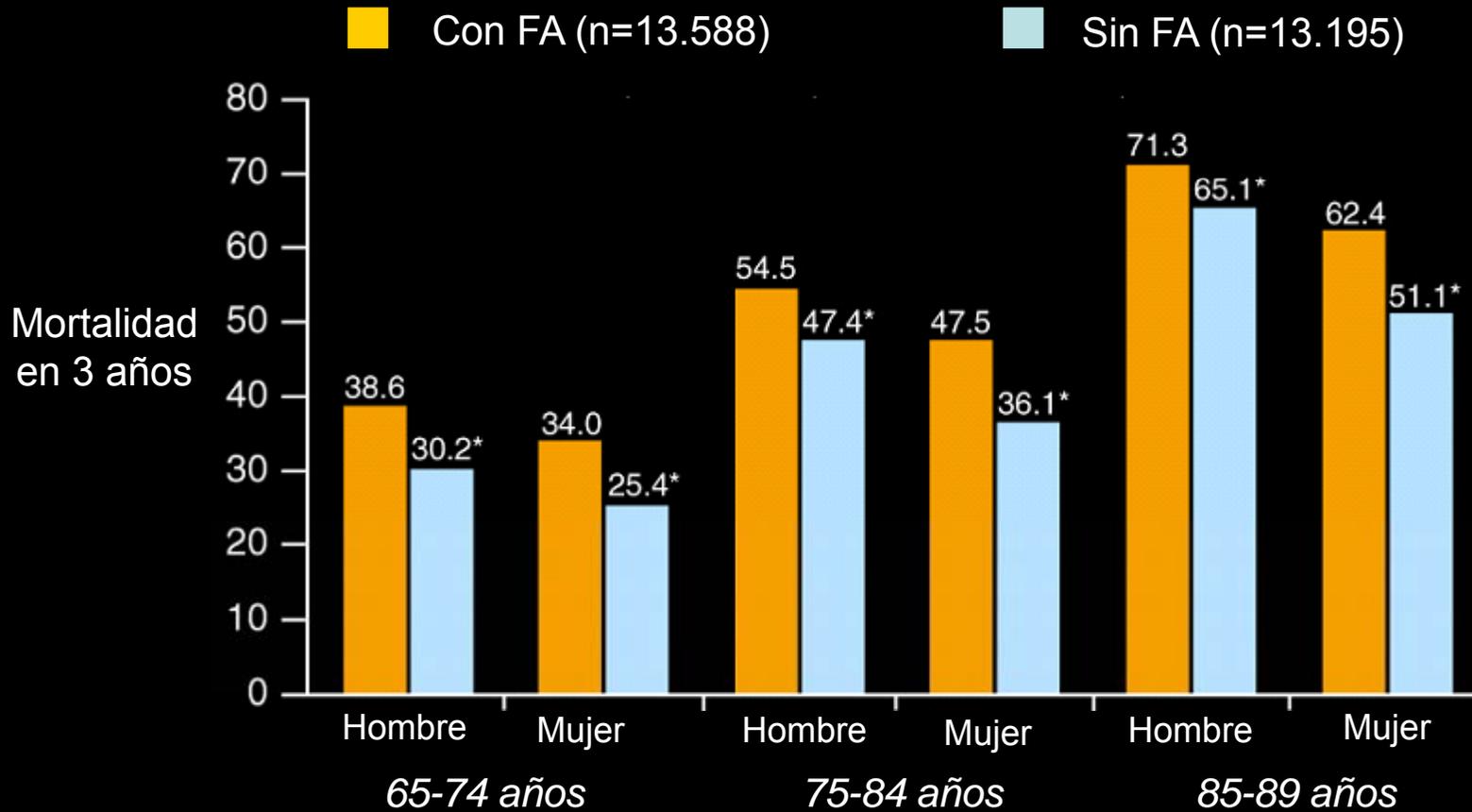
1985 – 1999. National Hospital Discharge Survey



*También incluye fluter auricular

Mortalidad y FA

Pacientes hospitalizados con enfermedad CV



*Diferencias significativas en pacientes con FA a un nivel $P < 0.05$

Wolf PA y cols. Arch Intern Med. 1998;158:229-34

Ictus tromboembólico



El riesgo de ictus está aumentado en la FA

Framingham Heart Study. 30 años de seguimiento N= 5184.

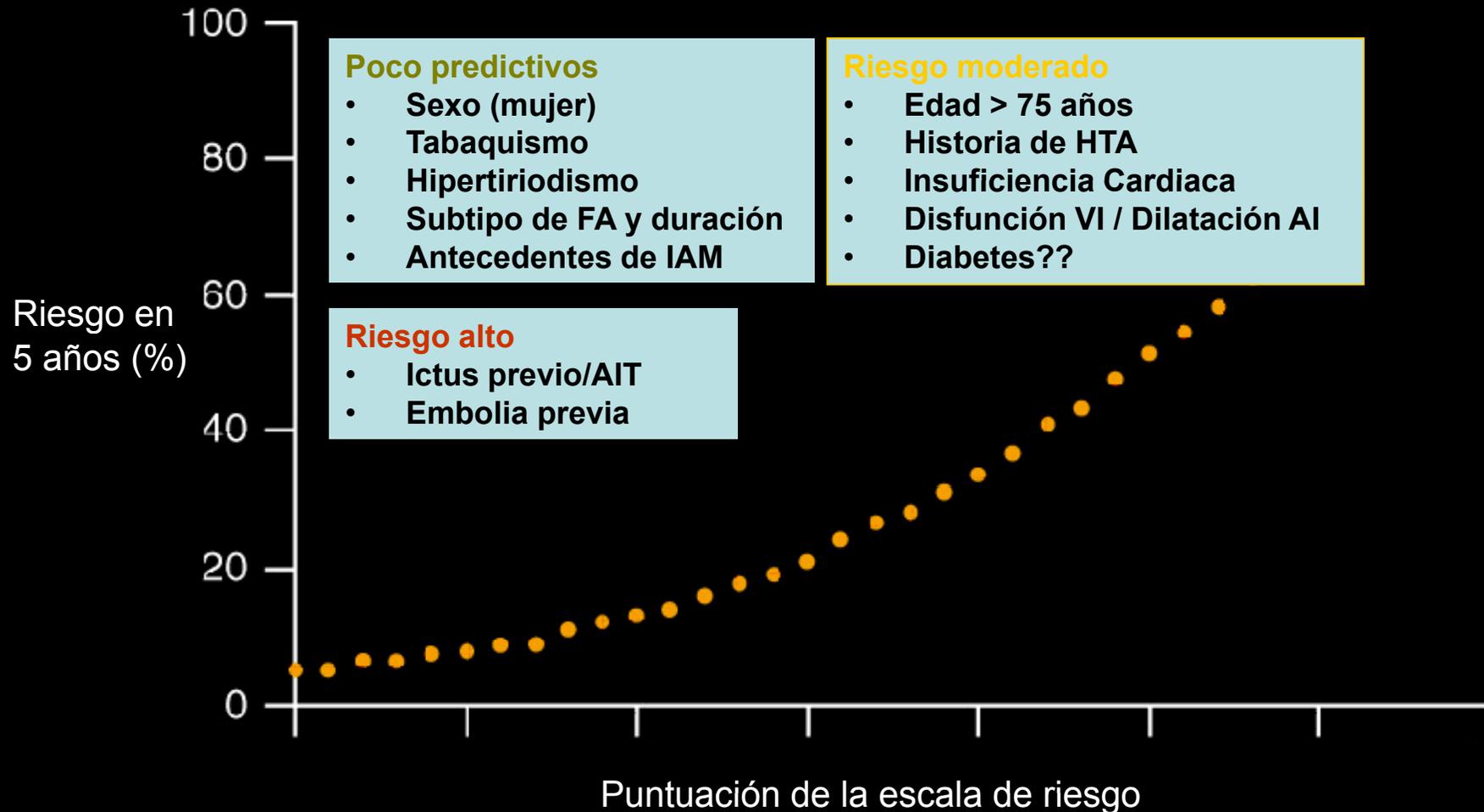
Grupo de edad	Prevalencia FA	Tasa de ictus (por 1000 pacientes-año)		Riesgo atribuible poblacional* (%)
		FA-	FA+	
60 – 69	1.8%	4.5	21.2	7.3
70 – 79	4.7%	9.0	48.9	16.6
80 – 89	10.2%	14.3	71.4	30.8

* Ajustado pr TA

Wolf PA y cols. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-1564.

Factores de riesgo de ictus en la FA

Revisión sistemática de 18 estudios (disponibles en NICE 2007)



Adaptado de Hughes M y cols. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304

Estados protrombóticos en la FA

- **Coagulación**

- ↑ Factor VIII

- ↑ Fibrinógeno

- ↑ D-Dímero

- ↑ Protrombina (fragmento 1, 2)

- ↑ Complejo protrombina-antitrombina III

- Balance fibrinolítico alterado

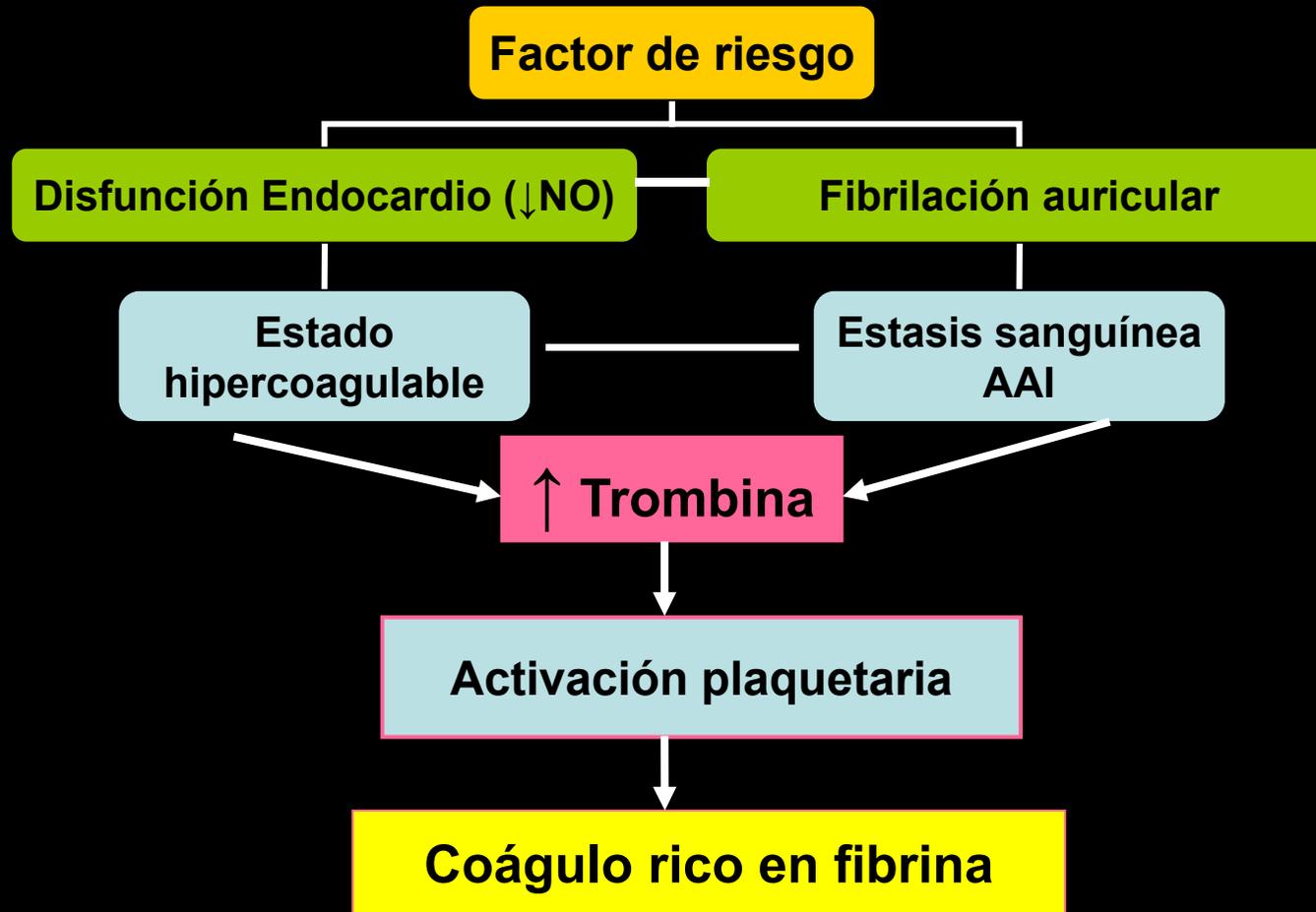
- **Plaquetas**

- ↑ Selectina-P

- ↑ β -tromboglobulina

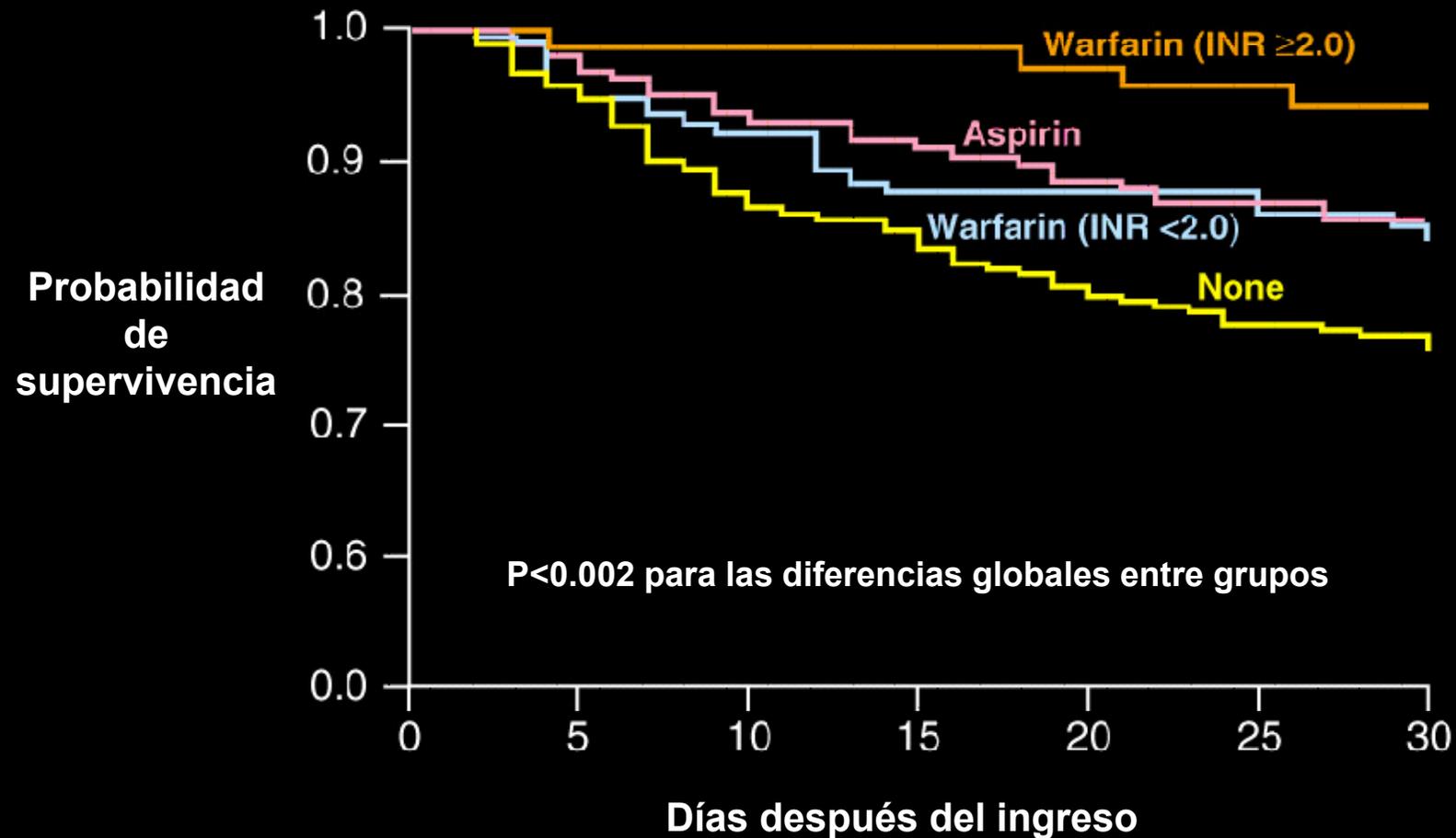
- ↑ Factor plaquetario-4

Mecanismo del ictus en la FA



Intensidad de la anticoagulación en la supervivencia post-ictus

N = 13,559



Hylek EM y cols. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1026

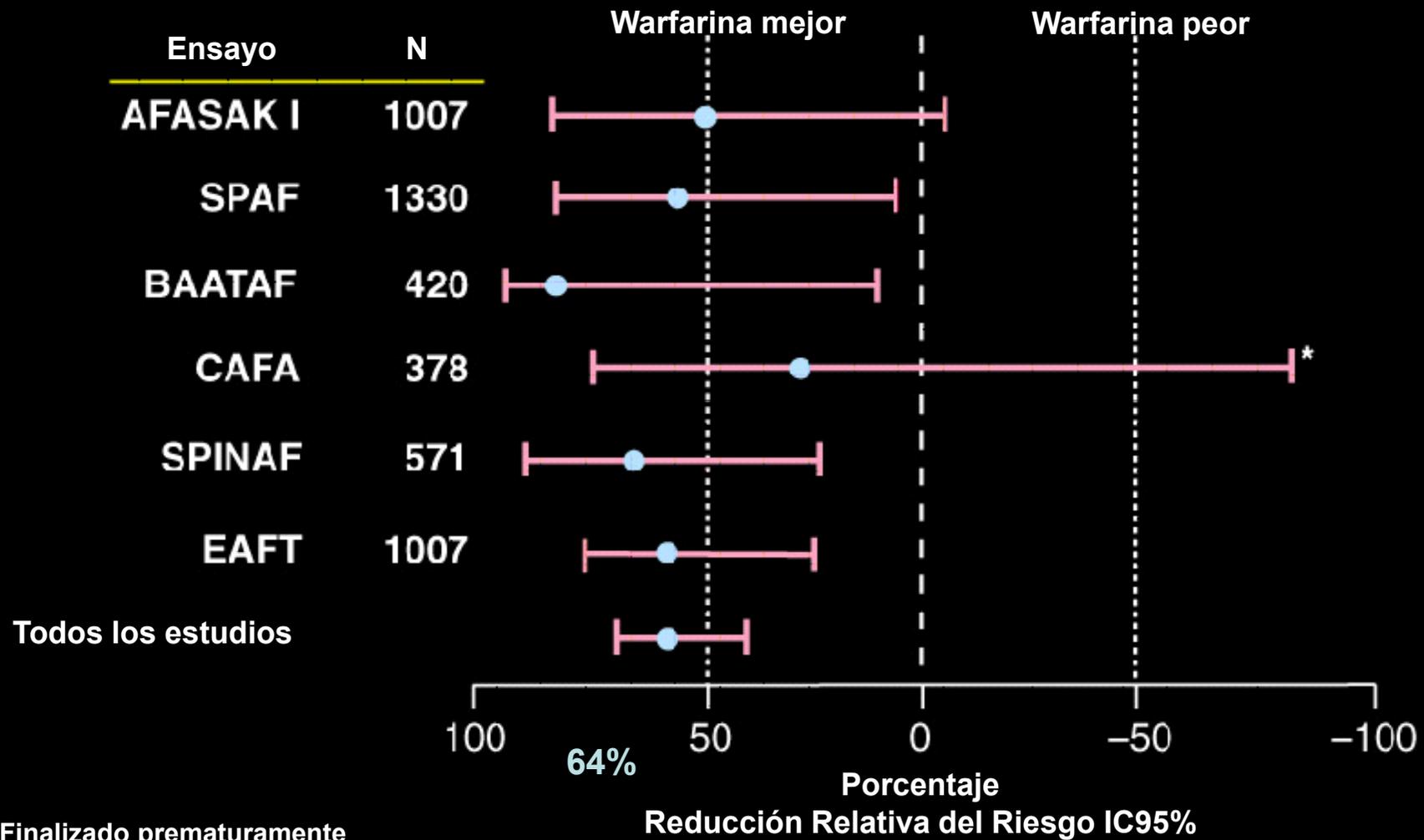
Oake N y cols. *CMAJ* 2008;179(3):235-44

Recomendaciones para el manejo de la FA

Objetivos estratégicos

- Control de la frecuencia cardíaca
 - Frecuencia ventricular controlada sin intentar detener la arritmia
- Control del ritmo
 - Reversión a ritmo sinusal y su mantenimiento
 - Fármacos antiarrítmicos y/o cardioversión eléctrica
 - Procedimientos de ablación por catéter (FA paroxística)
- **Prevención de la embolia sistémica**
 - Medicamentos antitrombóticos

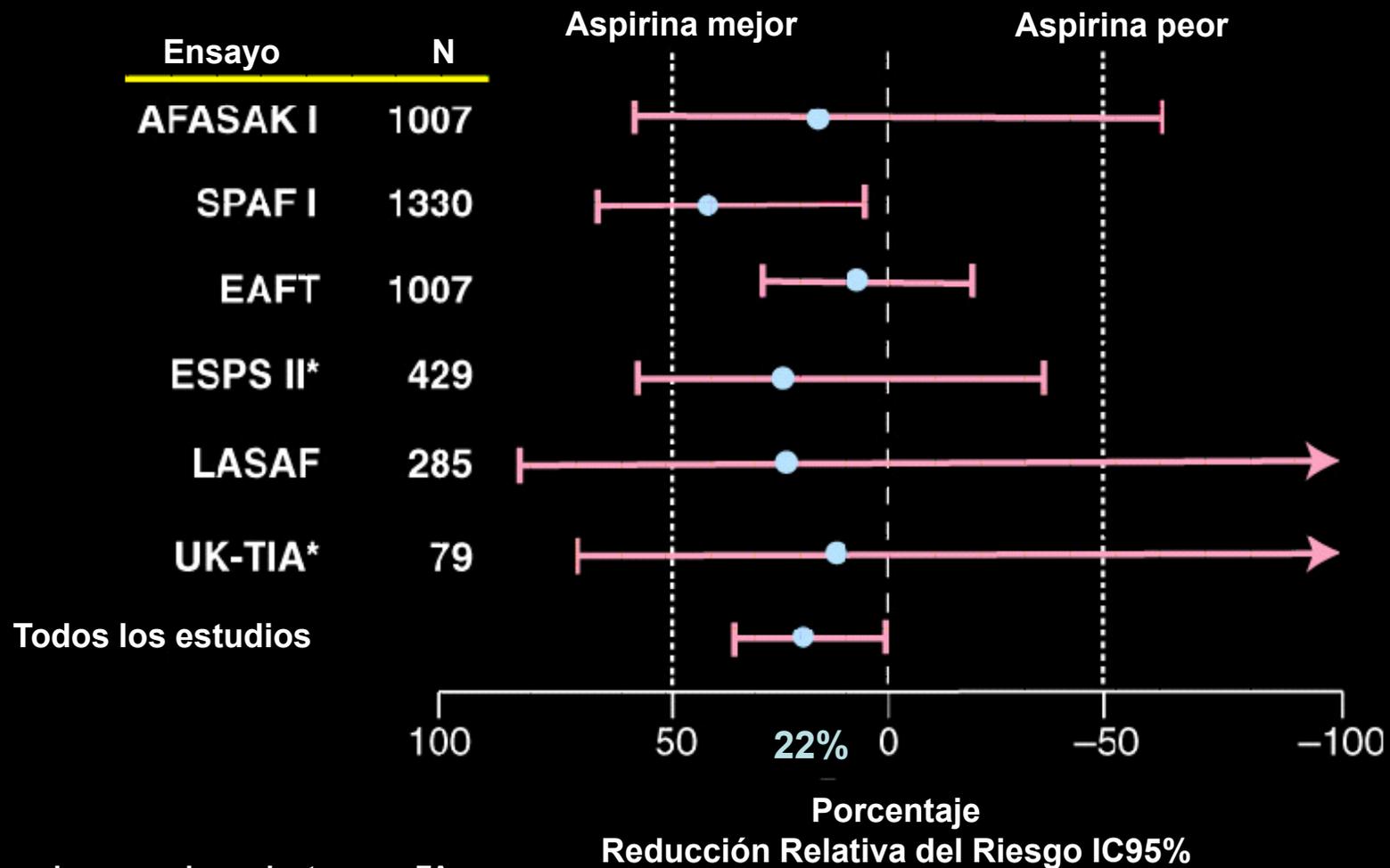
Warfarina en ictus: reducción del riesgo de ictus



AFASAK I = Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study; EAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation

Hart RG y cols. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867

Aspirina en ictus: reducción del riesgo de ictus



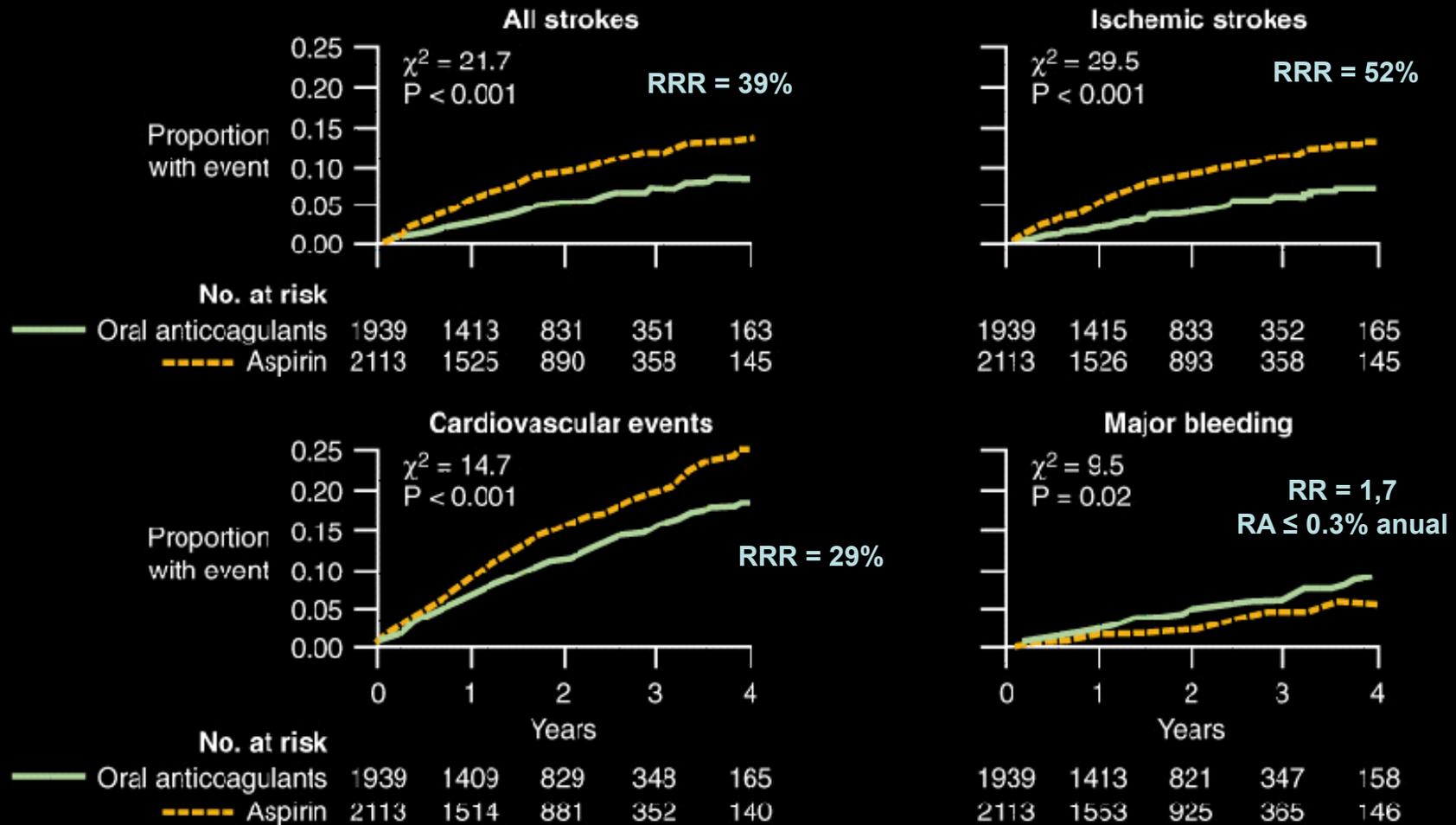
* Incluye subgrupos de pacientes con FA

AFASAK I = Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; ESPS II = European Stroke Prevention Study II; LASAF = Low-Dose Aspirin, Stroke, and Atrial Fibrillation Pilot Study; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; UK-TIA = United Kingdom TIA Study

Hart RG y cols. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867

Anticoagulantes orales vs aspirina en prevención de ictus por FA

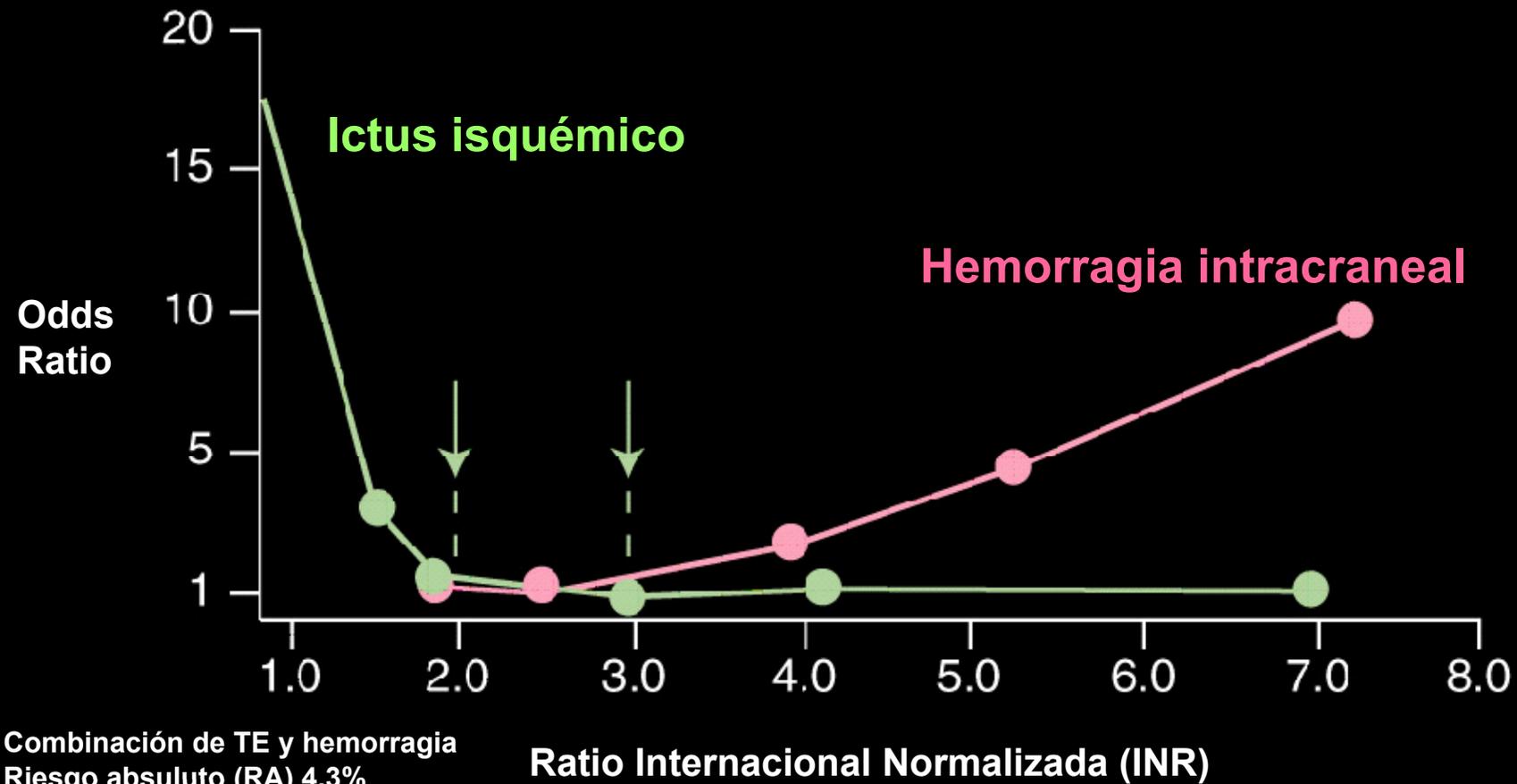
Metaanálisis de 6 ensayos clínicos (N = 4052) y 29 Ensayos (N= 28,044).



van Walraven C y cols. *JAMA*. 2002;288:2441-2448
 Hart RG y cols. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857-867

Warfarina: Estrecho margen terapéutico

Margen terapéutico INR = 2 a 3



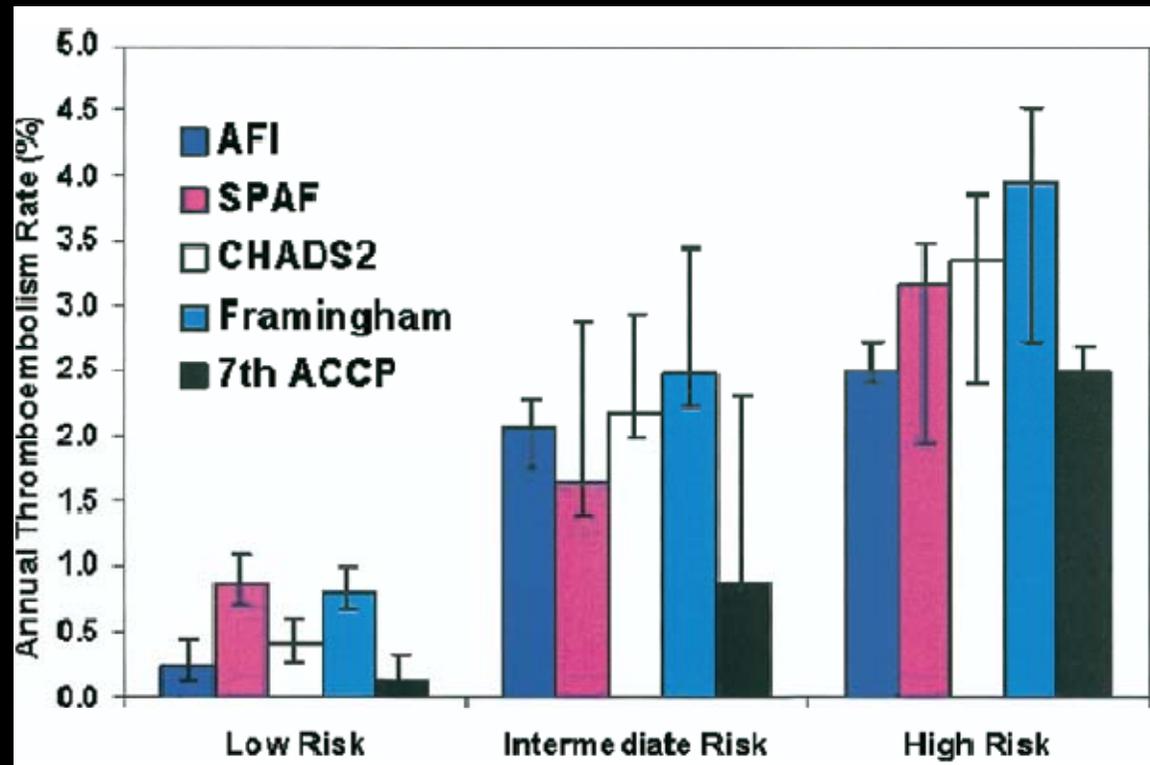
Combinación de TE y hemorragia
Riesgo absoluto (RA) 4.3%
(IC95% 3.0-6.3%) P<0.01

Ratio Internacional Normalizada (INR)

Oake N y cols. *CMAJ*. 2008; 179 (3): 235-44
Fuster V y cols. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(12):1329.e1-64

Comparación de 5 métodos de estratificación del riesgo Ictus relacionado con FA

Tasa anual de TE en las tres
categorías de riesgo



Líneas de doble barra = intervalos de confianza del 95%.

Comparación de 5 métodos de estratificación del riesgo Ictus relacionado con FA

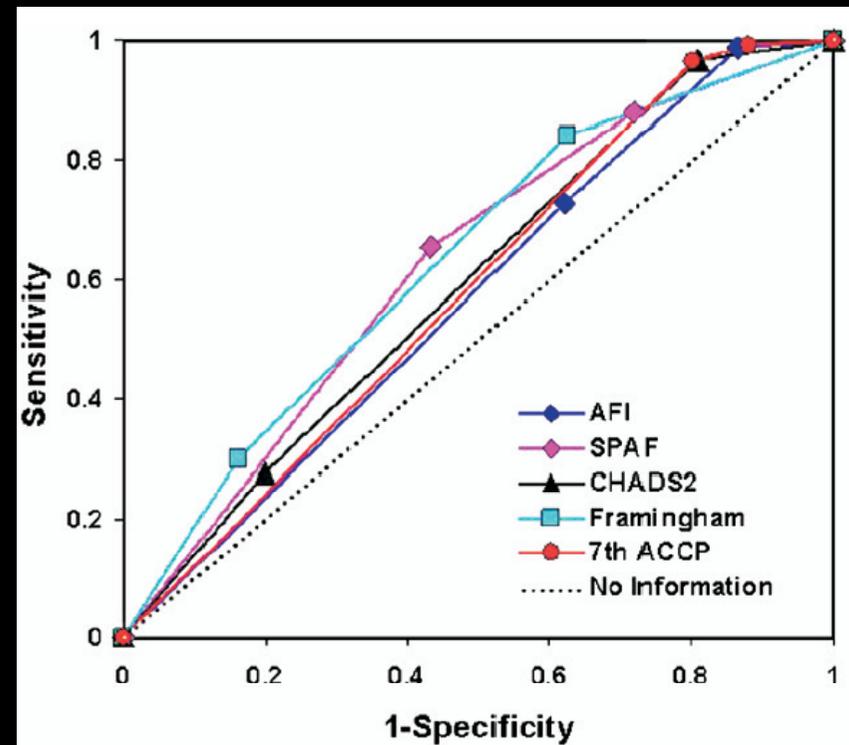
ATRIA: Seguimiento de la cohorte una mediana de 6 años; N = 13.559 adultos.

	Risk for Thromboembolism (%)			c-Statistic	
	Low	Intermediate	High	All Patients	Subgroup*
AFI	13.1	24.7	62.3	0.56	0.61
SPAF	27.7	28.5	43.8	0.60	0.65
CHADS ₂	18.8	61.2	20.1	0.58	0.67
Framingham	37.1	46.6	16.4	0.62	0.69
7th ACCP	11.7	7.9	80.4	0.56	0.60

- N = 5,588 pacientes sin tratamiento con warfarina al inicio del estudio
- Seguimiento sin tratamiento durante al menos 12 meses.

ACCP American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy; AFI Atrial Fibrillation Investigators; CHADS₂ congestive heart failure, hypertension, age 75 years, diabetes mellitus, and prior stroke or transient ischemic attack; SPAF stroke prevention in atrial fibrillation.

Area bajo la curva ROC (C = 0.56 a 0.62)



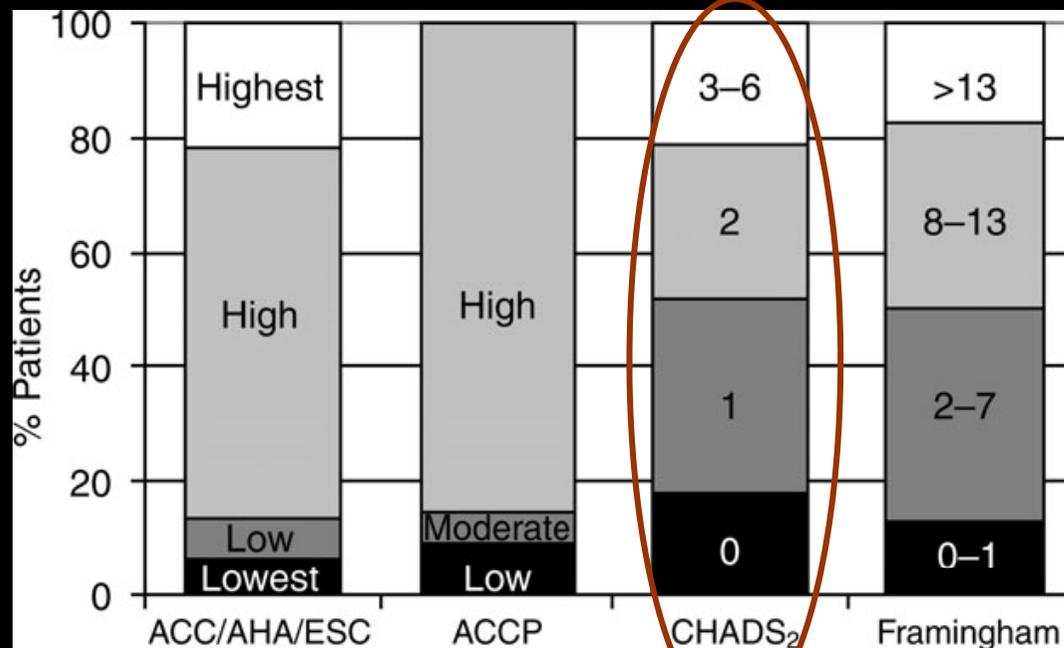


ACC/AHA/ESC Guidelines

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text

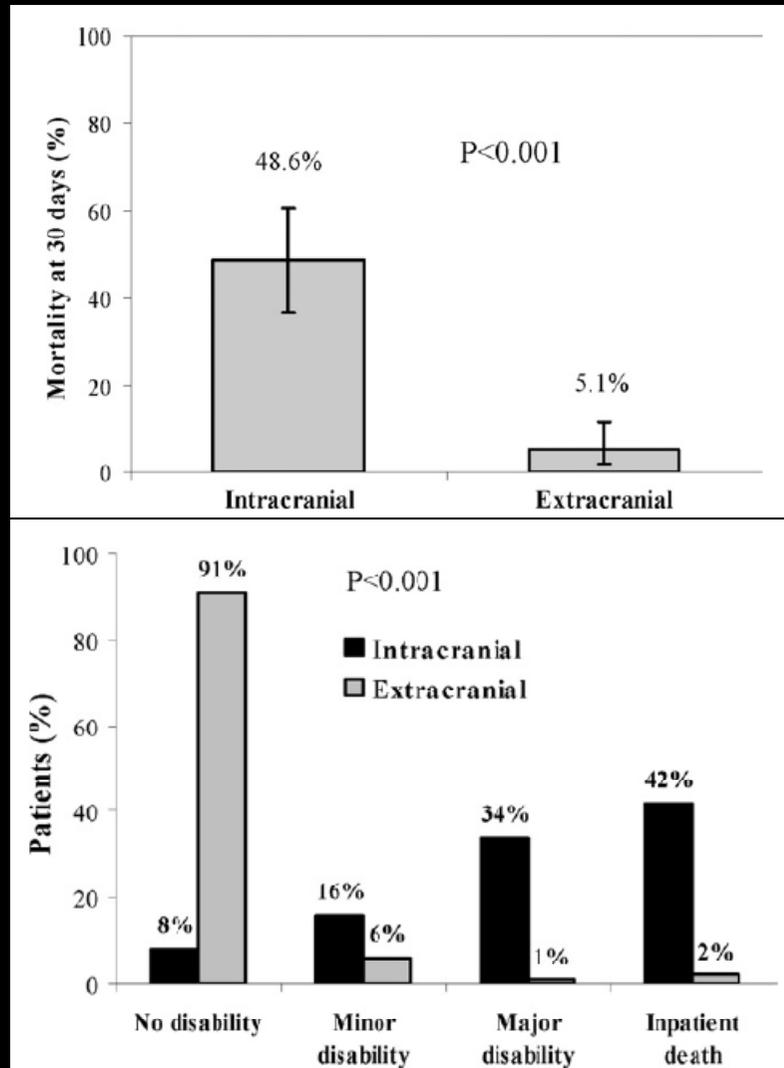
A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation)
Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society

Fuster V y cols. Rev Esp Cardiol. 2006;59(12):1329.e1-64



Mortalidad y discapacidad asociadas a hemorragia por ACO

ATRIA: Seguimiento de la cohorte 2.4 años; N = 13.559.



CLINICAL SIGNIFICANCE

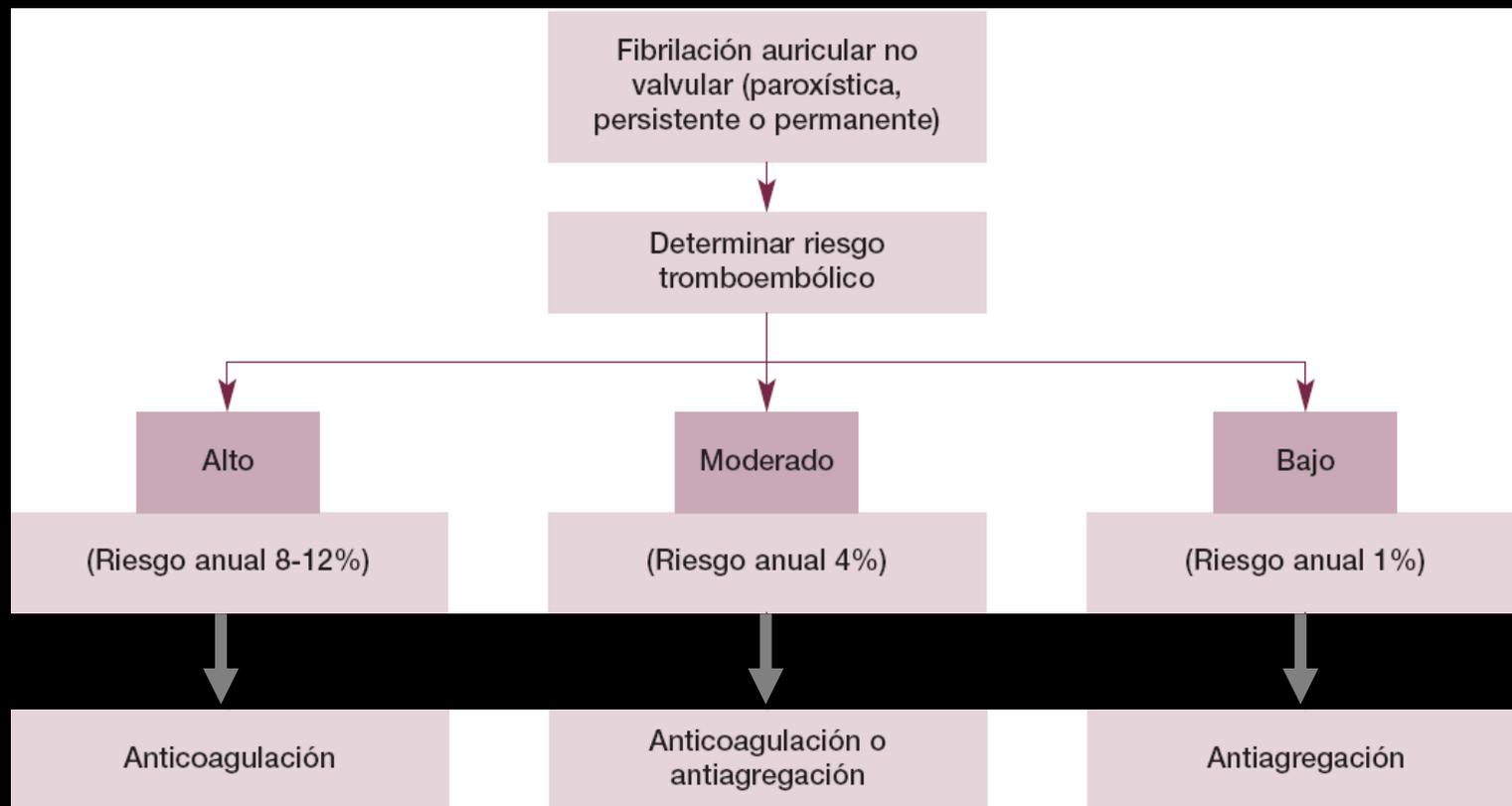
- Warfarin-associated intracranial hemorrhages are uncommon but substantially more lethal than other types of warfarin-associated bleeding.
- Because extracranial hemorrhages rarely lead to death or significant disability, the risk for extracranial hemorrhages should be less emphasized when considering the use of oral vitamin K antagonists to prevent stroke in patients with atrial fibrillation.
- Our results highlight the critical need to find better predictors of intracranial hemorrhage and improve risk stratification in individual patients.

Fang MC y cols. *Am J Med.* 2007; 120: 700-705

ACC/AHA/ESC 2006

Recomendaciones para el tratamiento antitrombótico

El tratamiento con antitrombóticos es costo-efectivo en las tres categorías de riesgo. El umbral de tratamiento es controvertido en pacientes de riesgo intermedio.

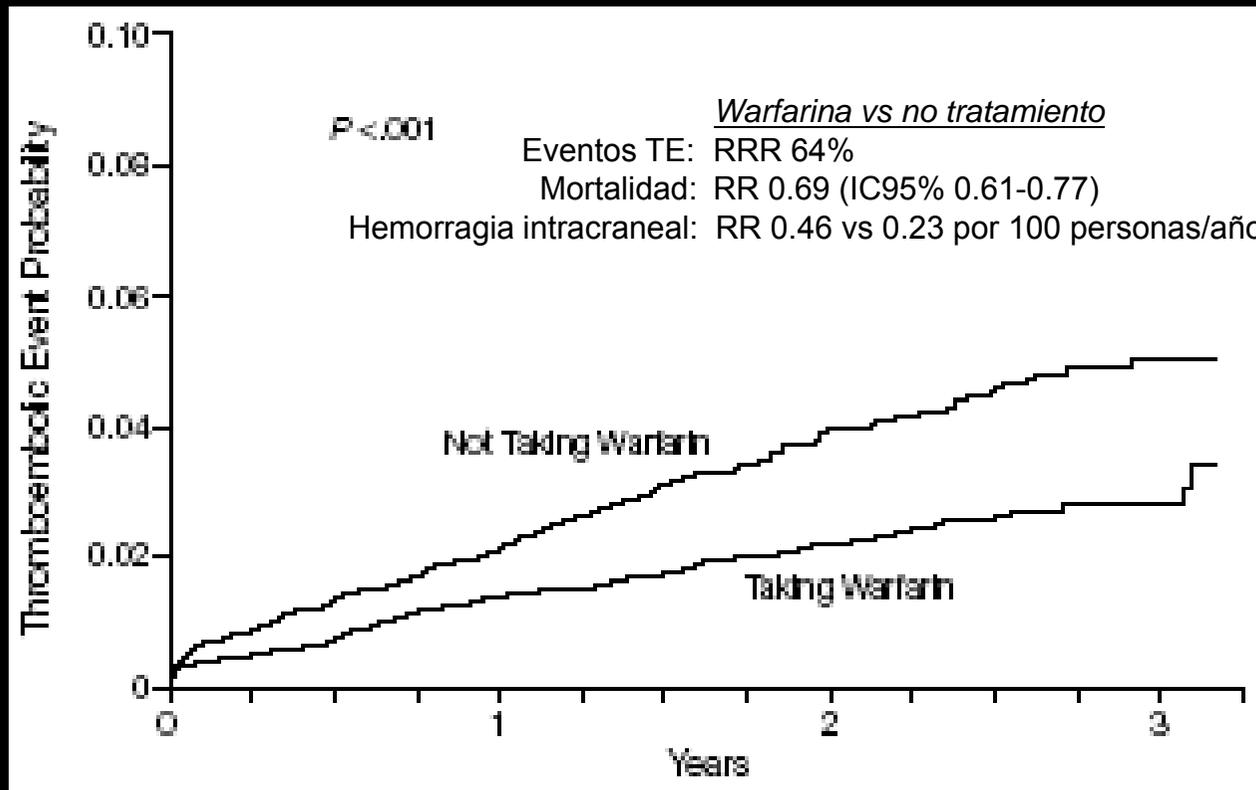


Fuster V y cols. *Circulation* 2006;114:e257–354
Singer DE y cols. *Chest* 2008;133:546S–92S

Anticoagulantes orales en prevención de ictus por FA

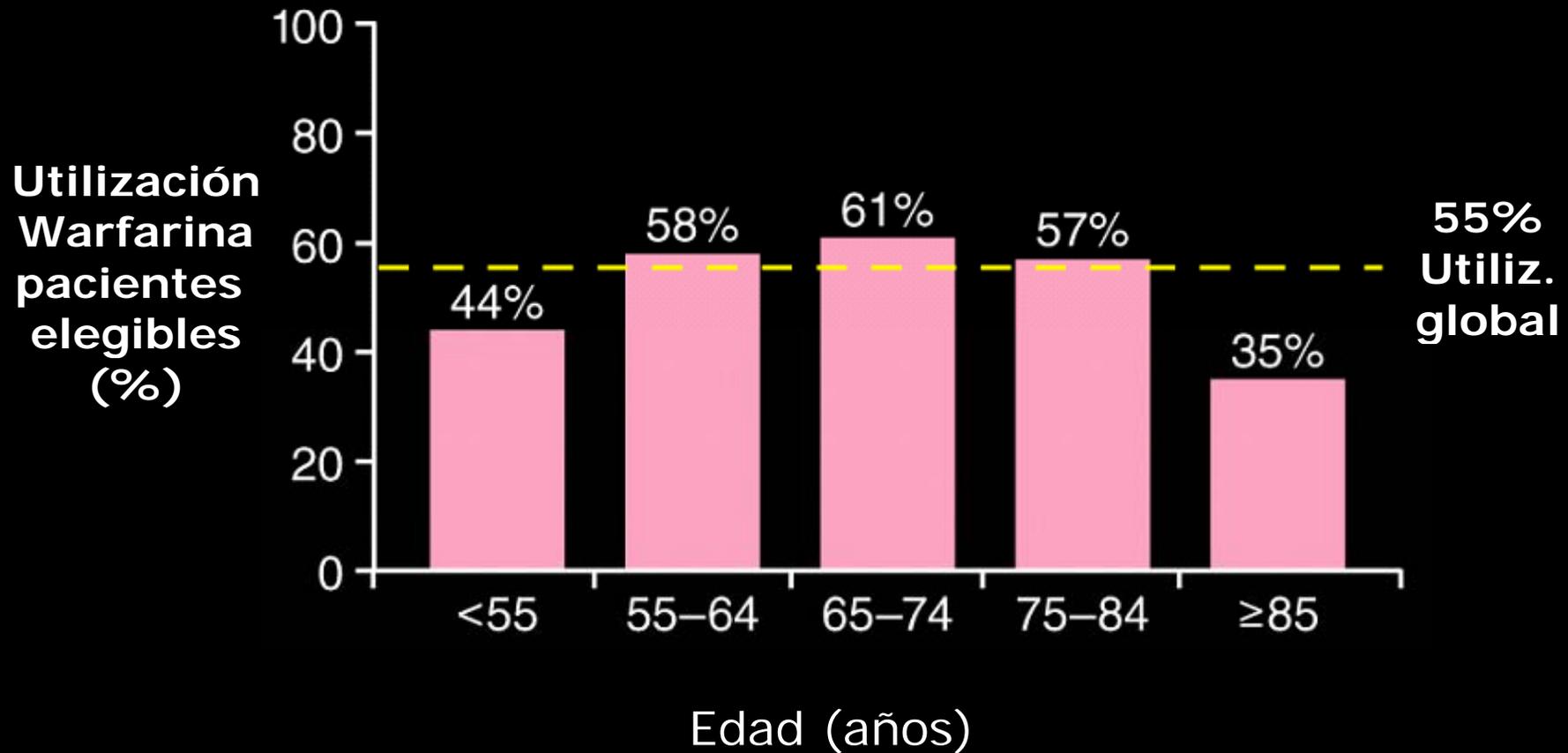
¿Son extrapolables los resultados a la práctica?

12,526 adultos con FA no valvular entre 1996 – 1997. Mujeres 43%; sin contraindicación a warfarina



Muchos pacientes elegibles no reciben ACO

ATRIA; N= 13,428 pacientes ambulatorios



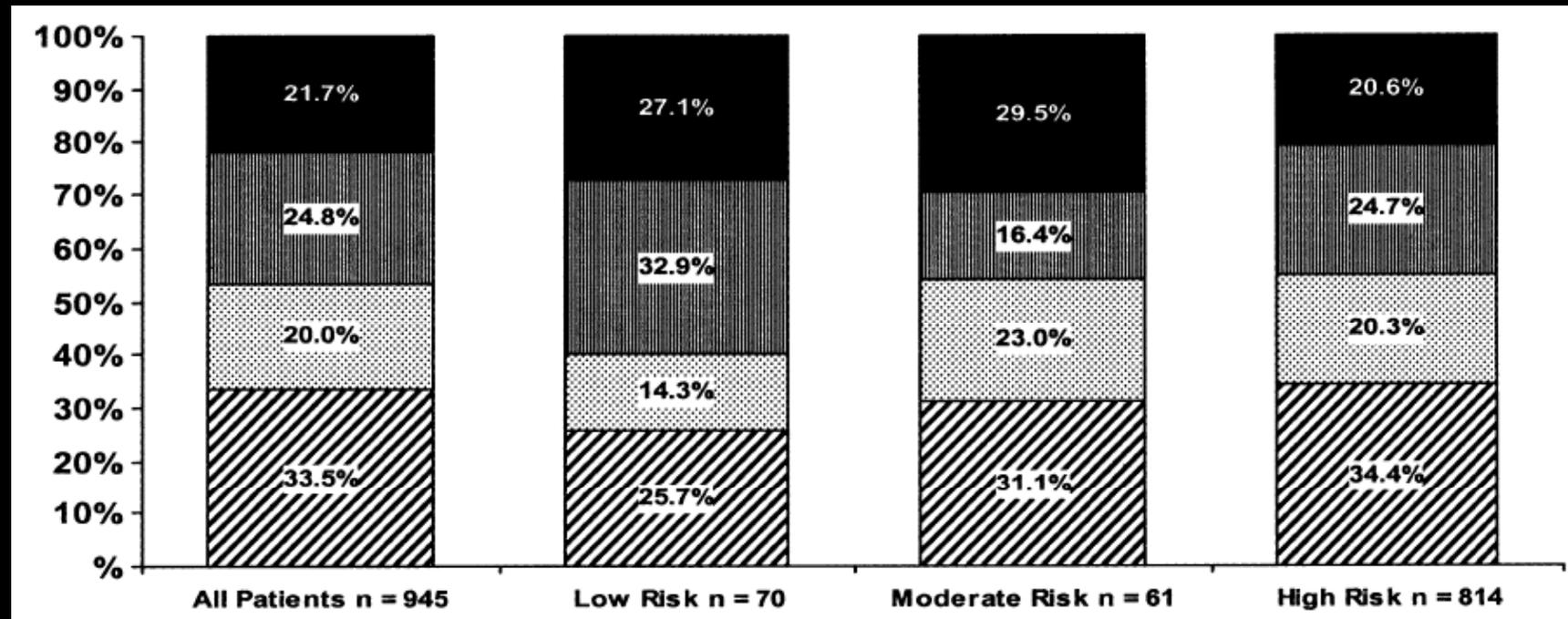
Tasa de utilización de ACO en pacientes de alto riesgo

Cohorte de estudio NABOR (Veterans Administration)

N = 945 pacientes; 43% 75 años; 54.5% hombres; 67% HTA.

Más del 86% clasificados de alto riesgo.

Solamente el 55% de pacientes con alto riesgo recibió warfarina

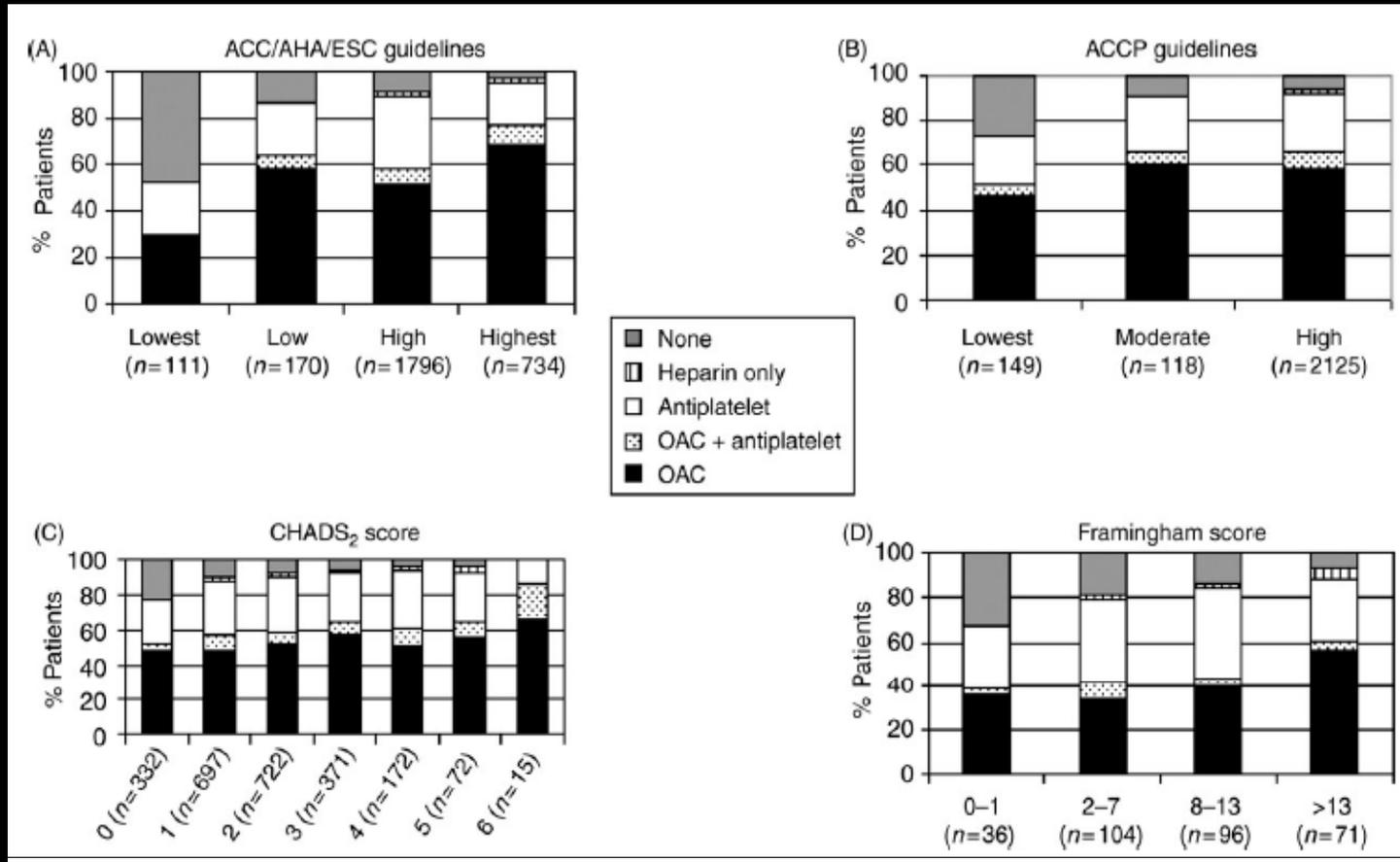


Diagonal-striped boxes warfarin; dotted boxes warfarin plus aspirin; vertical-striped boxes aspirin; black boxes no treatment.

Waldo AL y cols. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729–36

Tasa de prescripción de antitrombóticos por categoría de riesgo

La indicación de ACO es alrededor del 60% en pacientes de alto riesgo y nada despreciable en los de bajo riesgo



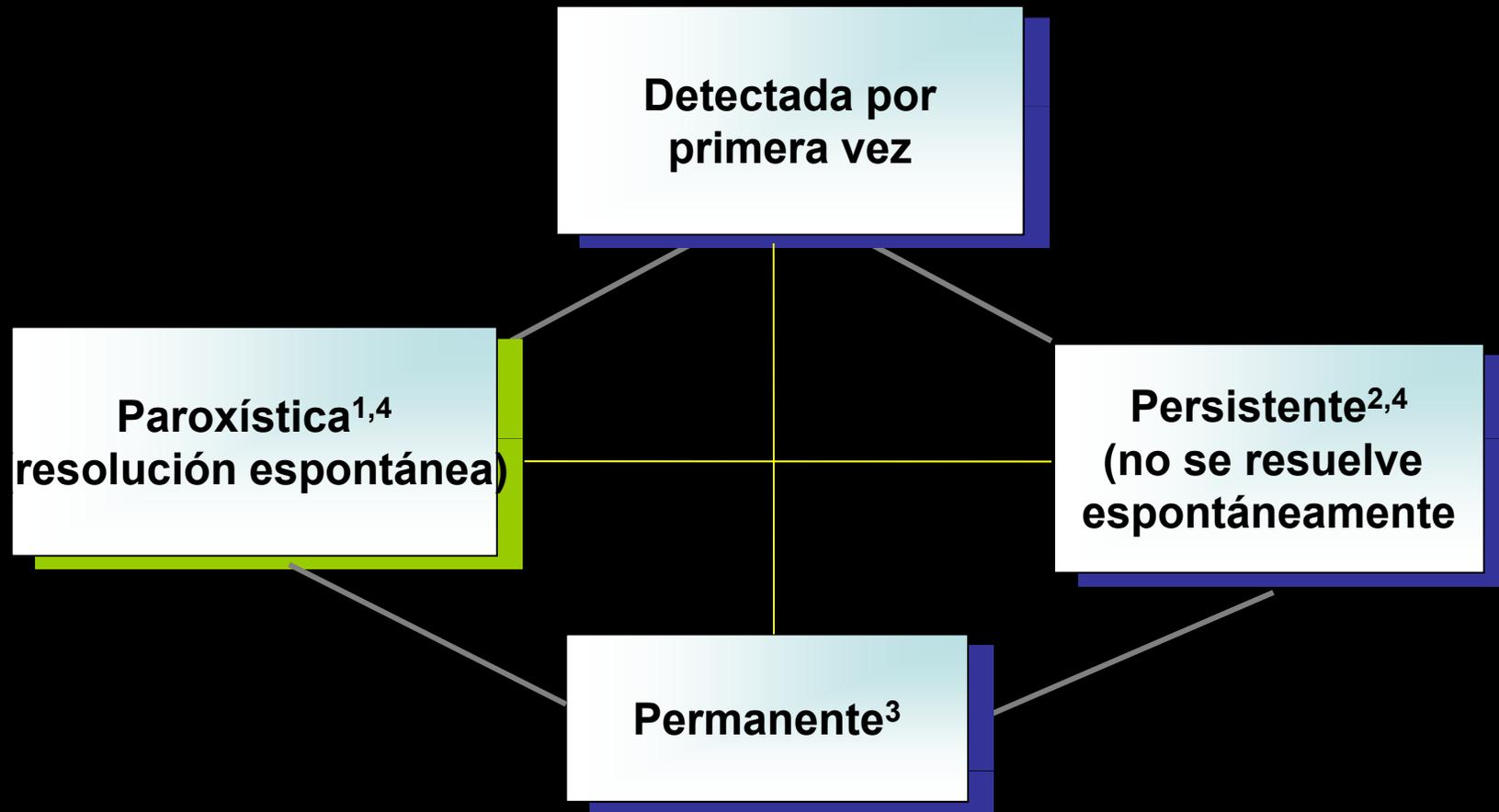
Factores que determinan la NO prescripción de ACO

Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation: seguimiento 2003-2004; N=2706

Uno de los mayores determinantes de infrautilización de ACO es la Edad > 80 años, miedo al sangrado y el subtipo de FA (paroxística)

	OR	95% CI	-2 LL	df	P-value
Valvular heart disease	5.67	3.83-8.38	106	1	<0.001
AF type (ref. = first detected AF)			141	3	<0.001
Paroxysmal AF	0.87	0.65-1.16			
Persistent AF	2.36	1.68-3.32			
Permanent AF	2.83	2.16-3.71			
Diabetes	1.47	1.17-1.85	11	1	0.001
Reason admission/visit (ref. = AF only)			16	2	<0.001
AF + other reason	0.72	0.58-0.90			
Other reason only	0.63	0.49-0.80			
Major bleeding	0.51	0.29-0.89	6	1	0.019
No OAC monitoring clinic	0.75	0.62-0.91	9	1	0.003
Heart rhythm strategy (ref. = rhythm control)			18	2	<0.001
Rate control	0.99	0.80-1.23			
No rhythm/rate control	0.57	0.42-0.76			

Modelos de fibrilación auricular



1 Episodios que generalmente duran 7 días o menos.

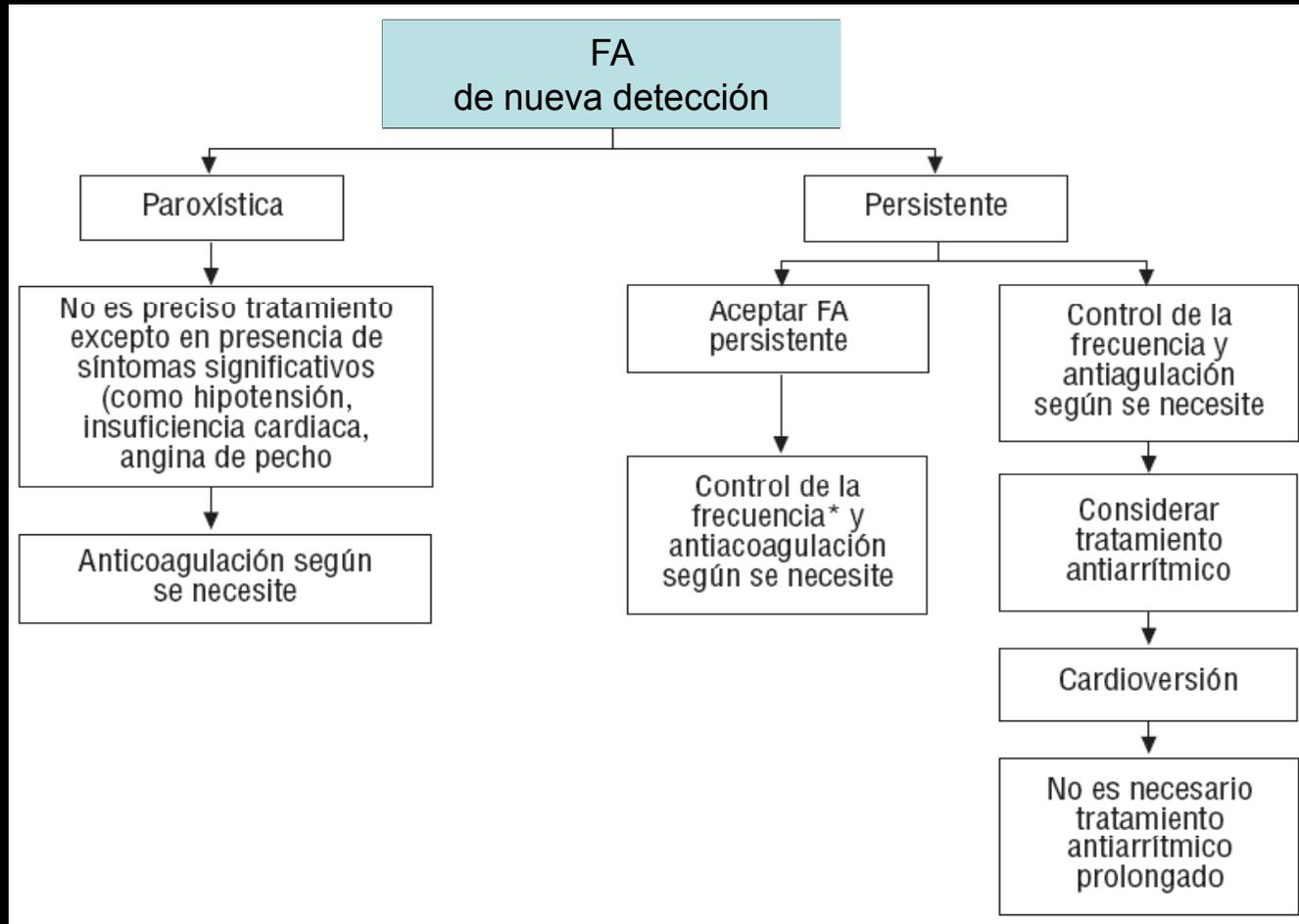
2 Episodios que normalmente duran más de 7 días.

3 La cardioversión fracasa o no se intenta.

4 La fibrilación auricular paroxística puede ser recurrente.

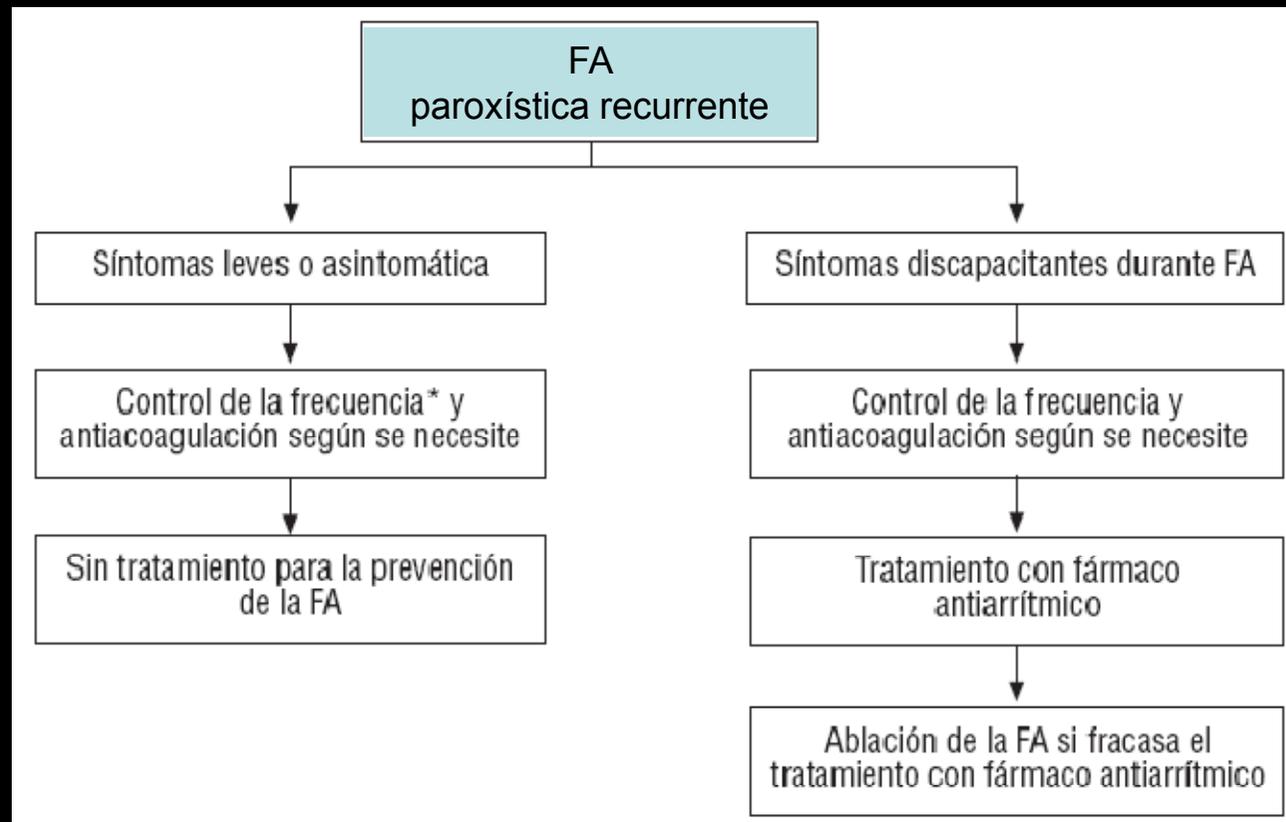
ACC/AHA/ESC: Guía de manejo de pacientes con FA

FA de nueva detección



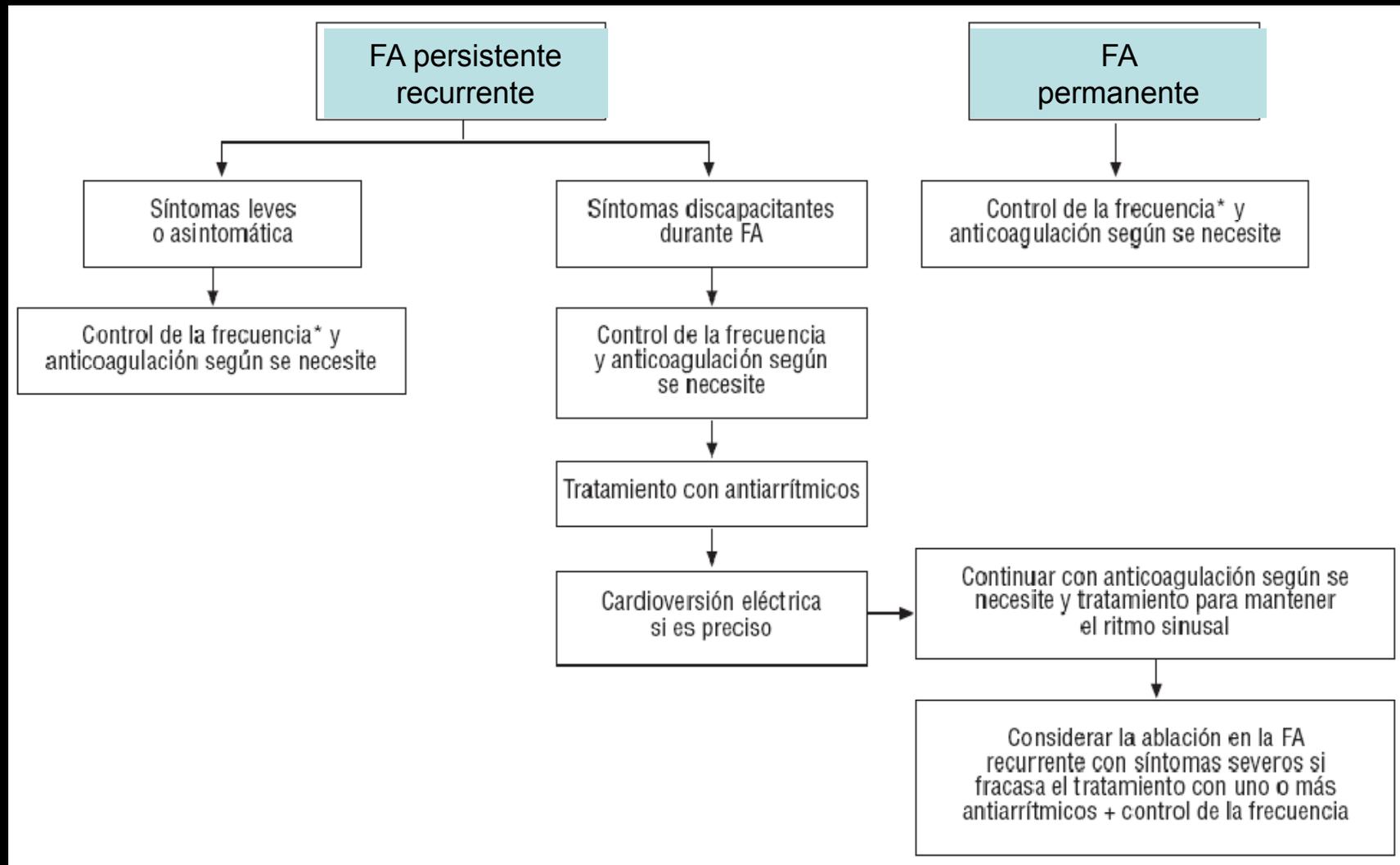
ACC/AHA/ESC: Guía de manejo de pacientes con FA

FA paroxística recurrente



ACC/AHA/ESC: Guía de manejo de pacientes con FA

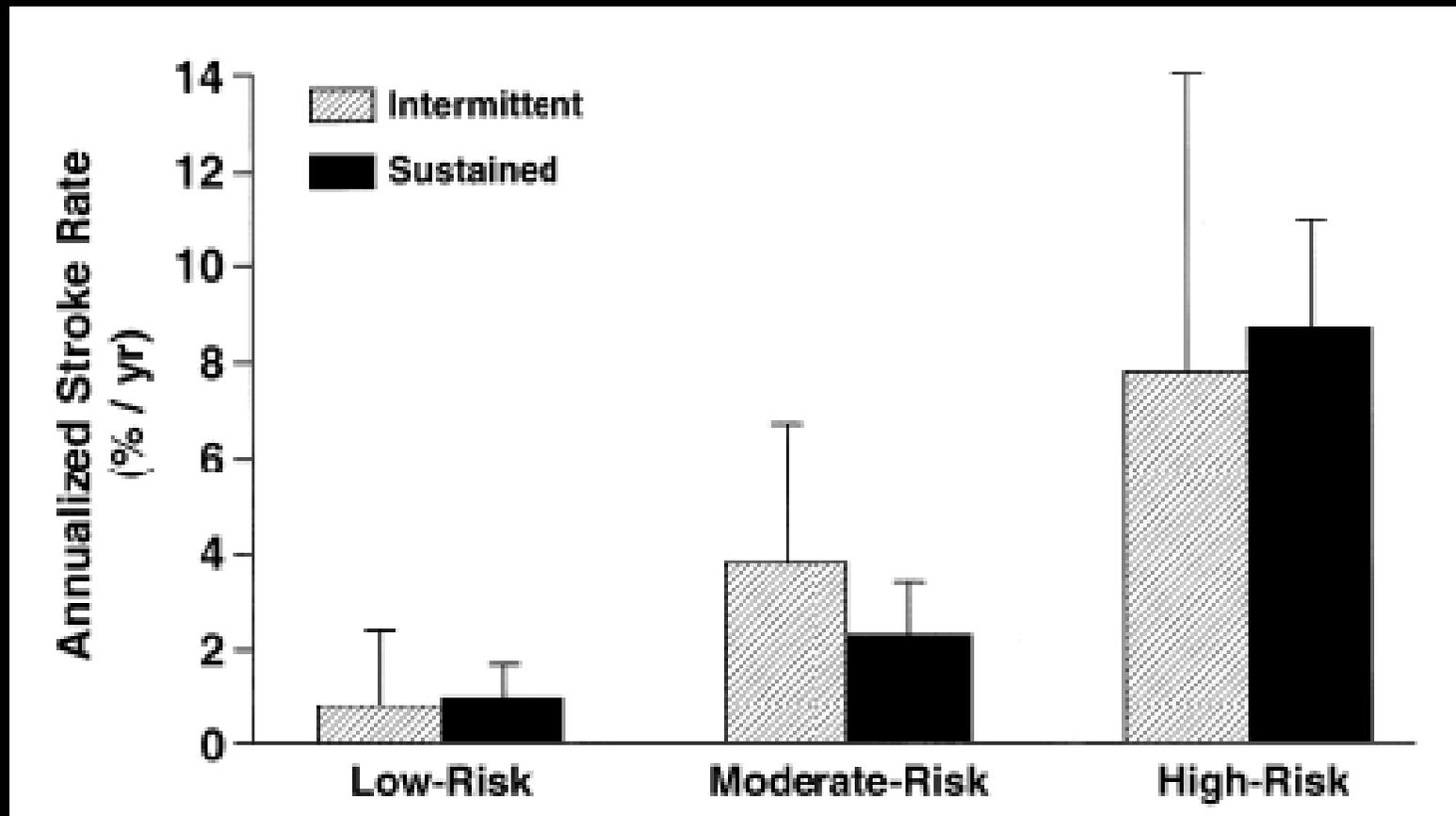
FA persistente o permanente



Incidencia de ictus en subtipos de FA: FA paroxística vs FA sostenida

SPAF I, II y III con aspirina; N=460 (FA paroxística); N= 1.552 (FA sostenida)

Los criterios de estratificación del riesgo de ictus son
Igualmente aplicables a la FA paroxística que a la sostenida



Incidencia de ictus en FA paroxística versus FA sostenida

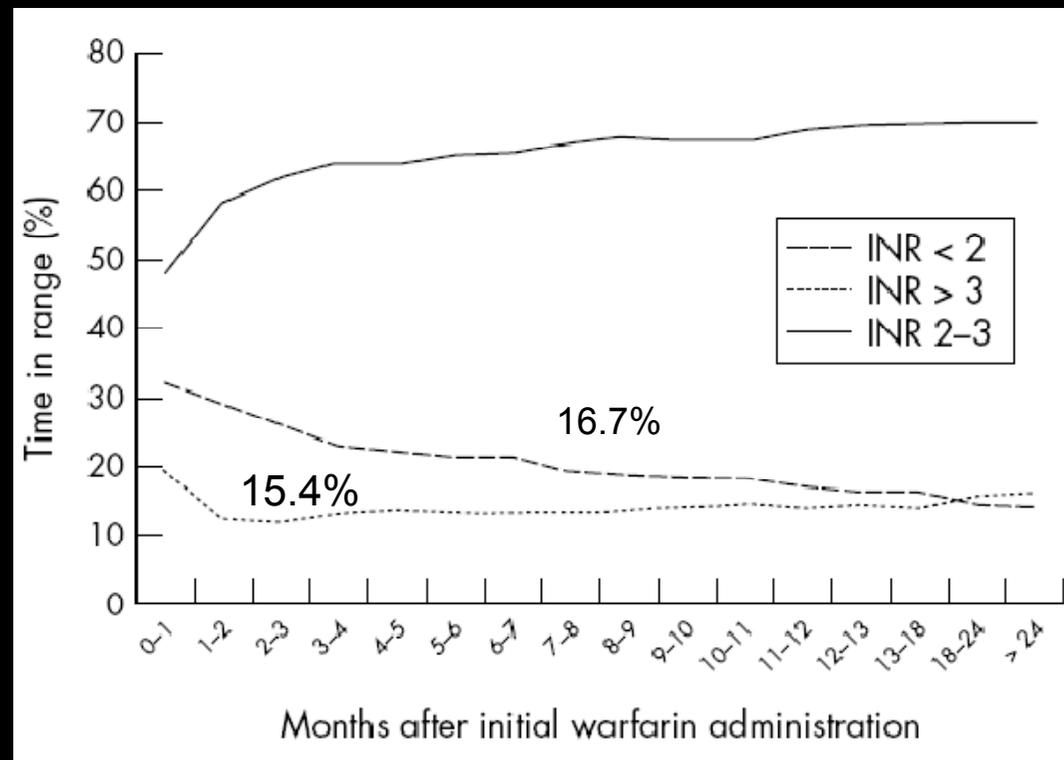
ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events); N= 6,706

	Clopidogrel+AAS	ACO	Clopidogrel y AAS versus ACO
	Tasa (x100 personas-año)	Tasa (x100 personas-año)	Riesgo Relativo
Ictus/TE sistémico			
FA paroxística	2.4	1.5	0.84
FA sostenida	3.0	1.5	1.14
Total sangrados			
FA paroxística	15.3	12.0	1.34
FA sostenida	15.0	12.9	1.21
Hemorragia mayor			
FA paroxística	2.8	3.2	0.88
FA sostenida	2.3	2.0	1.14

No se encontraron diferencias
significativas a un nivel $p > 0.05$

Nivel de anticoagulación: Tiempo en el rango de INR 2-3 y resultados clínicos

N=2,223; serie de pacientes con al menos 5 mediciones de INR



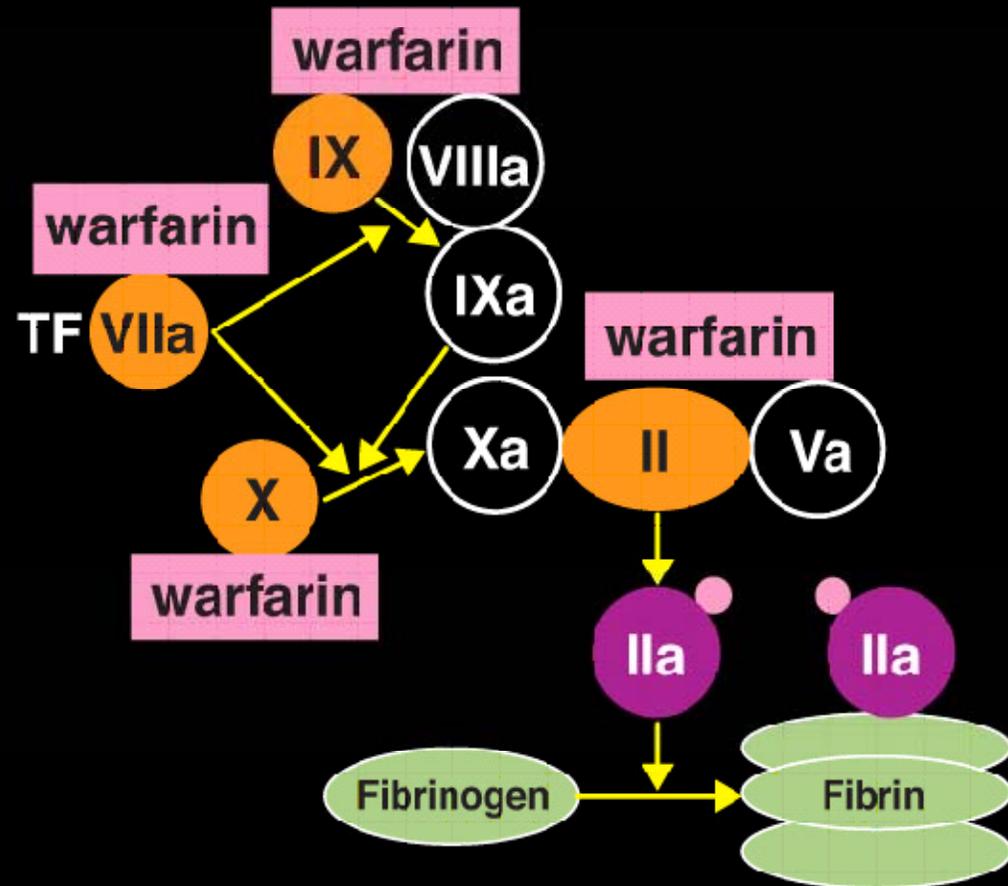
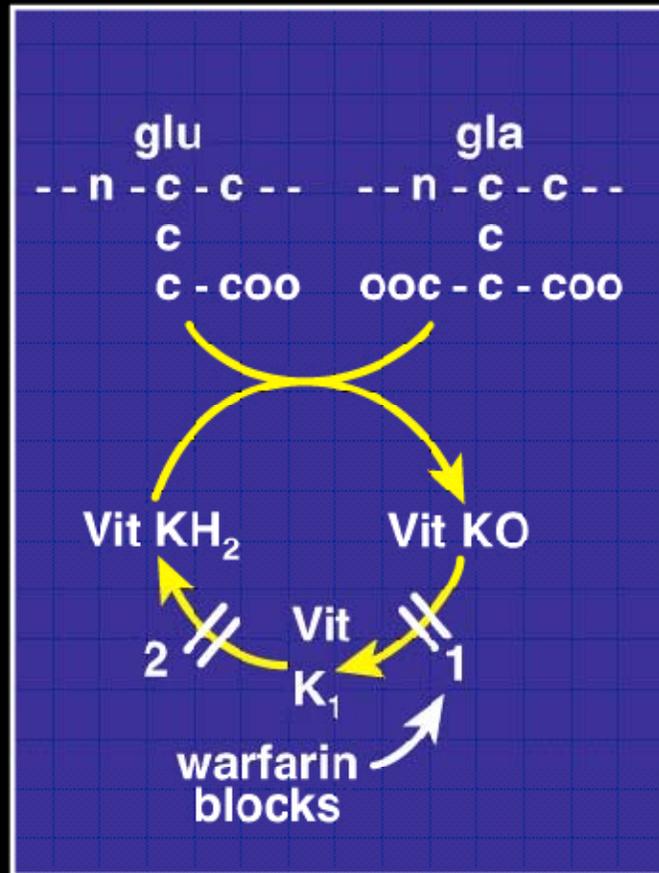
10% incremento en el tiempo fuera de rango supone
Riesgo de mortalidad (odds ratio (OR) 1.29, p , 0.001)
Riesgo de ictus isquémico OR 1.10, p = 0.006
Riesgo de otros eventos TE OR 1.12, p , 0.001
Mayor tasa de hospitalizaciones

Jones M. *Heart* 2005;91:472-477.

Efecto de diferentes sistemas de utilización de ACO

- Metaregresión: mediciones seriadas de INR provenientes de ensayos clínicos y estudios de cohorte. Walraven y cols. *Chest* 2006; 129:1155–1166
 - Clínicas de anticoagulación vs práctica comunitaria
 - TTR 66% vs 57% $p < 0.001$
- Metanálisis de estudios sobre sistemas informáticos de apoyo a la monitorización del INR. Garg AX y cols. *JAMA* 2005;293:1223-1238
 - 64% estudios demostraron una mejora de la práctica, pero los resultados en salud fueron inconsistentes
- Metanálisis de 14 estudios de medición del INR y ajuste de dosis por el propio paciente vs práctica usual. Heneghan C. *Lancet* 2006; 367: 404–11
 - Eventos TE: OR = 0.45
 - Mortalidad: OR = 0.61
 - Hemorragia mayor: OR = 0.65
 - Se perfila como una estrategia prioritaria en pacientes de alto riesgo cardiovascular

Mecanismo de acción de warfarina: inicio de acción lento



1. KO-reductasa → sensible a warfarina
2. K-reductasa → resistente a warfarina

Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation

Ute I. Schwarz, M.D., Marylyn D. Ritchie, Ph.D., Yuki Bradford, M.S., Chun Li, Ph.D., Scott M. Dudek, B.S., Amy Frye-Anderson, R.N., Richard B. Kim, M.D., Dan M. Roden, M.D., and C. Michael Stein, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Genetic variants of the enzyme that metabolizes warfarin, cytochrome P-450 2C9 (*CYP2C9*), and of a key pharmacologic target of warfarin, vitamin K epoxide reductase (*VKORC1*), contribute to differences in patients' responses to various warfarin doses, but the role of these variants during initial anticoagulation is not clear.

METHODS

In 297 patients starting warfarin therapy, we assessed *CYP2C9* genotypes (*CYP2C9**1, *2, and *3), *VKORC1* haplotypes (designated A and non-A), clinical characteristics, response to therapy (as determined by the international normalized ratio [INR]), and bleeding events. The study outcomes were the time to the first INR within the therapeutic range, the time to the first INR of more than 4, the time above the therapeutic INR range, the INR response over time, and the warfarin dose requirement.

RESULTS

As compared with ~~patients with the non-A/non-A haplotype~~, patients with the A/A haplotype of *VKORC1* had a decreased time to the first INR within the therapeutic range ($P=0.02$) and to the first INR of more than 4 ($P=0.003$). In contrast, the *CYP2C9* genotype was not a significant predictor of the time to the first INR within the therapeutic range ($P=0.57$) but was a significant predictor of the time to the first INR of more than 4 ($P=0.03$). Both the *CYP2C9* genotype and *VKORC1* haplotype had a significant influence on the required warfarin dose after the first 2 weeks of therapy.

CONCLUSIONS

Initial variability in the INR response to warfarin was more strongly associated with genetic variability in the pharmacologic target of warfarin, *VKORC1*, than with *CYP2C9*.

From the Departments of Medicine and Pharmacology (U.I.S., A.F.-A., R.B.K., D.M.R., C.M.S.), the Department of Molecular Physiology and Biophysics and the Center for Human Genetics Research (M.D.R., Y.B., S.M.D.), and the Department of Biostatistics (C.L.), Vanderbilt University School of Medicine, Nashville.

N Engl J Med 2008;358:999-1008.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

Limitaciones de la warfarina

Limitaciones

Consecuencias clínicas

Inicio de acción lento

Superponer con heparina

Polimorfismo genético en el metabolismo

Requerimientos variables de dosis

Múltiples interacciones con medicamentos y alimentos

Monitorización frecuente del INR

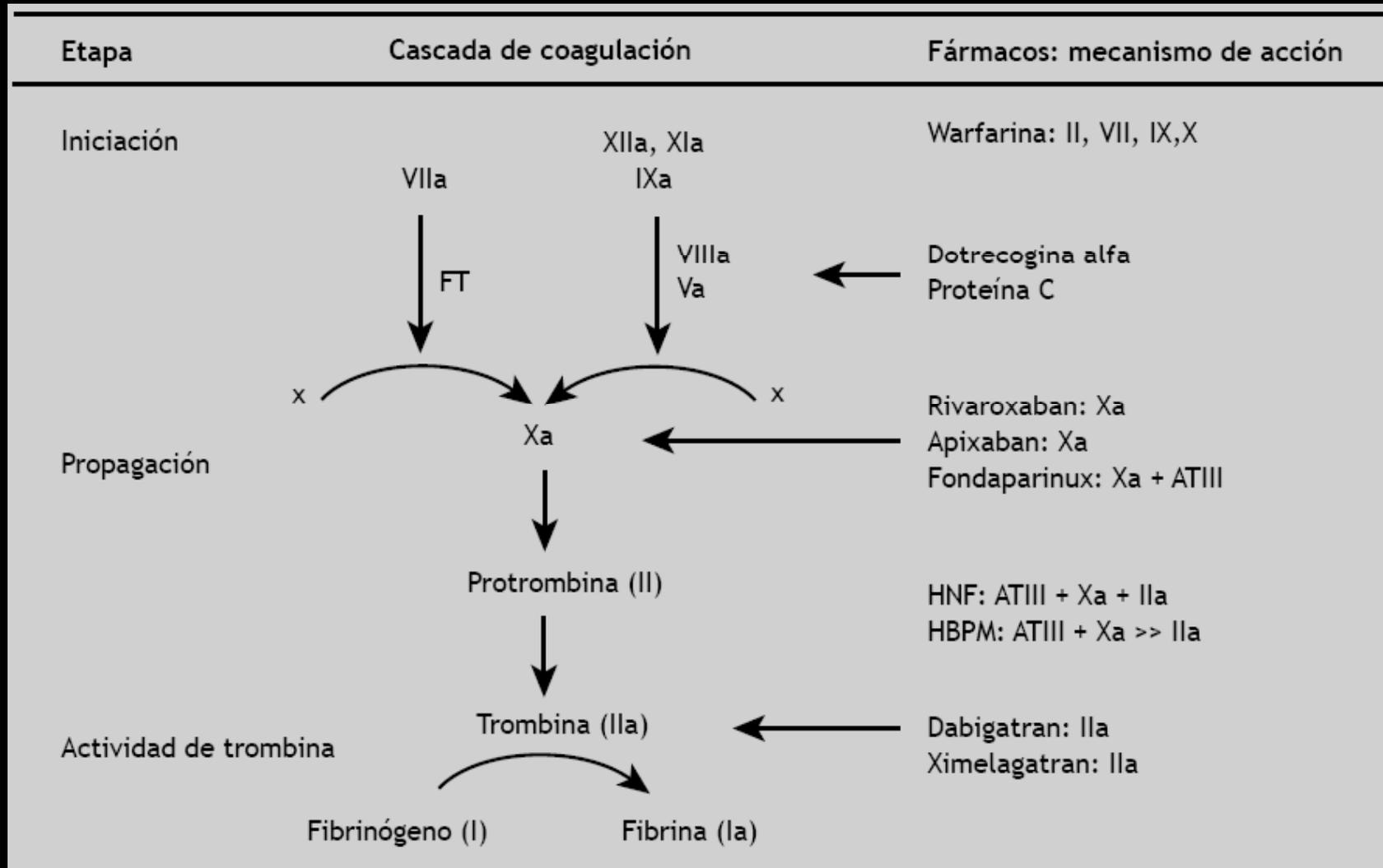
Estrecho margen terapéutico

Monitorización frecuente del INR

Características del anticoagulante ideal

- Dosis fija única diaria
- Alta biodisponibilidad oral
- Bajo potencial de interacciones
- Rápido inicio de acción
- Vida media corta??
- Predecible farmacocinética y farmacodinamia
- No precisar monitorización rutinaria

Dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes





Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



REVISIÓN

Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales

Juan Pablo Ordovás Baines^{a,b,*}, Eduardo Climent Grana^{a,b},
Alejandro Jover Botella^a e Isabel Valero García^a

^aServicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bFacultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

Recibido el 30 de

Med Clin Monogr (Barc). 2009;10(1):12-18



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Desarrollo clínico de los nuevos fármacos inhibidores de la trombina

Eduardo López Briz^{a,*} y Pascual Marco Vera^b

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, CASP, España

^bServicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Características farmacodinámicas de dabigatrán y rivaroxabán

	Dabigatran/DBE	Rivaroxaban
Mecanismo de acción	Inhibición directa de trombina	Inhibición directa Xa
Tipo de inhibición	Competitiva y reversible	Competitiva y reversible
Constante de inhibición (Ki)	4,5 nmol/l	0,4 nmol/l
Máximo incremento de TPPa respecto al valor basal (dosis múltiples)	2,5 (400 mg/8 h)	1,3-1,8 (5-30 mg/12 h)
t _{1/2} del incremento de TPPa	12-29 h	6-7 h
Tiempo para prolongación máxima de TPPa	2 h	1-4 h

TPPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

	Dabigatran ^{37,39}	Rivaroxaban ⁴³
Dosis usuales	220 mg/día	10 mg/día
Biodisponibilidad oral (%)	3,5-5 (DBE)	60-90*
C _{máx} (dosis)	160 ng/ml (200 mg)	65-158 µg/ml (10 mg)
Tiempo para C _{máx} (h)	2-6	2-3
Distribución de volumen (l/kg)	0,86-1	0,77-2,5
Unión a proteínas plasmáticas (%)	25-30%	90%
t _{1/2} (h)	7,3-16,4	5,8-9,2
Aclaramiento (l/h)	88,8-135,6	9,8-16,6
Modo de excreción	Renal (80%)	Biliar/fecal (28%); renal (66%)
Ajuste de dosis a peso y edad	No	No
Posibles interacciones	Inhibidores/activadores de la glucoproteína P	Inhibidores potentes CYP3A4
Monitorización coagulación/FC	No	No

*Estimación, dado que la biodisponibilidad absoluta de rivaroxaban en humanos no es conocida.

Ensayos clínicos en FA con los nuevos anticoagulantes

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	AVERROES	BOREALIS-AF
Study drug	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban	Biotinylated idraparinux
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Indirect factor Xa inhibitor
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral	Parenteral subcutaneous (s.c.)
Terminal half-life	17 h	9–12 h	8–15 h	8–15 h	130 h
Excretion	80% renal; 20% hepatic	60% renal – 28% liver and fecal	25% renal, 75% nonrenal	25% renal, 75% nonrenal	Mainly renal
Dose	Dabigatran etexilate 110 mg b.i.d. versus dabigatran etexilate 150 mg b.i.d.	20 mg o.d., 15 mg o.d. for CrCl 30–49	5 mg b.i.d., 2.5 mg o.d. for risk categories	5 mg b.i.d., 2.5 mg o.d. for risk categories	3 mg weekly for 7 weeks followed by 2 mg weekly or 1.5 mg weekly for risk categories
Comparator	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Aspirin 81–325 mg q.d.	Warfarin
Design	Prospective randomized open-label with blinded adjudication of events – PROBE	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy	Double blind	Double blind, double dummy
Primary Outcome	Stroke or non-CNS systemic embolism Event driven (>450 events), noninferiority	Stroke or non-CNS systemic embolism Event driven (>400 events), noninferiority	Stroke or non-CNS systemic embolism Event driven (>300 events), noninferiority	Stroke or non-CNS systemic embolism Event driven (>226 events), superiority	Stroke or non-CNS systemic embolism Event driven (>278 events), noninferiority
Number of patients	Approximately 15 000	Approximately 14 000	Approximately 15 000	Approximately 5600	Approximately 9600
Noninferiority margin	1.46	1.46	1.44	ND	1.38
Inclusion	Nonvalvular AF, moderate–high risk (CHAD ₂ > 1)	Nonvalvular AF, moderate–high risk (CHAD ₂ > 2) Recruitment emphasis on warfarin-naive patients	AF, moderate–high risk (CHAD ₂ > 1) Recruitment emphasis on warfarin-naive patients	AF, moderate–high risk (CHAD ₂ > 1)	AF, moderate–high risk (CHAD ₂ > 1)
Exclusion	CrCl < 30 ml/min and significant liver disease	CrCl < 30 ml/min, significant liver disease, ketoconazole, protease inhibitors	CrCl < 25 ml/min and significant liver disease	CrCl < 25 ml/min and significant liver disease	CrCl < 30 ml/min
Participating centers	>800	1100	800	600	800
Follow-up duration	3 years	3 years	3 years	3 years	9 months following randomization of the last patient
Expected publication	2008	2010	2010	2012	2012
Sponsor	Boehringer-Ingelheim	Bayer – Johnson & Johnson	Bristol Myers-Squibb	Bristol Myers-Squibb	Sanofi-Aventis

Conclusiones

- **Los nuevos antitrombóticos abren un nuevo escenario en la anticoagulación crónica**
- **Un posible resultado sería demostrar superioridad en subgrupos de pacientes pero no parece factible**
- **ACO seguirán siendo el tratamiento antitrombótico estándar en pacientes con FA de alto riesgo.**
- **Mejorar la identificación de pacientes en riesgo**
- **Construir modelo predictivos de riesgo de sangrado**
- **Preferencias del paciente en relación al sangrado.**
- **Seguir mejorando los controles de coagulación y la selección de pacientes permitirá mejorar los resultados en salud.**

**Tratamiento antitrombótico
en la Fibrilación Auricular (FA)
Actualización terapéutica**

Gracias

climent_edu@gva.es