



HOSPITAL DE CLÍNICAS

HOSPITAL DE CLÍNICAS



NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: MANEJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Sofía Grille

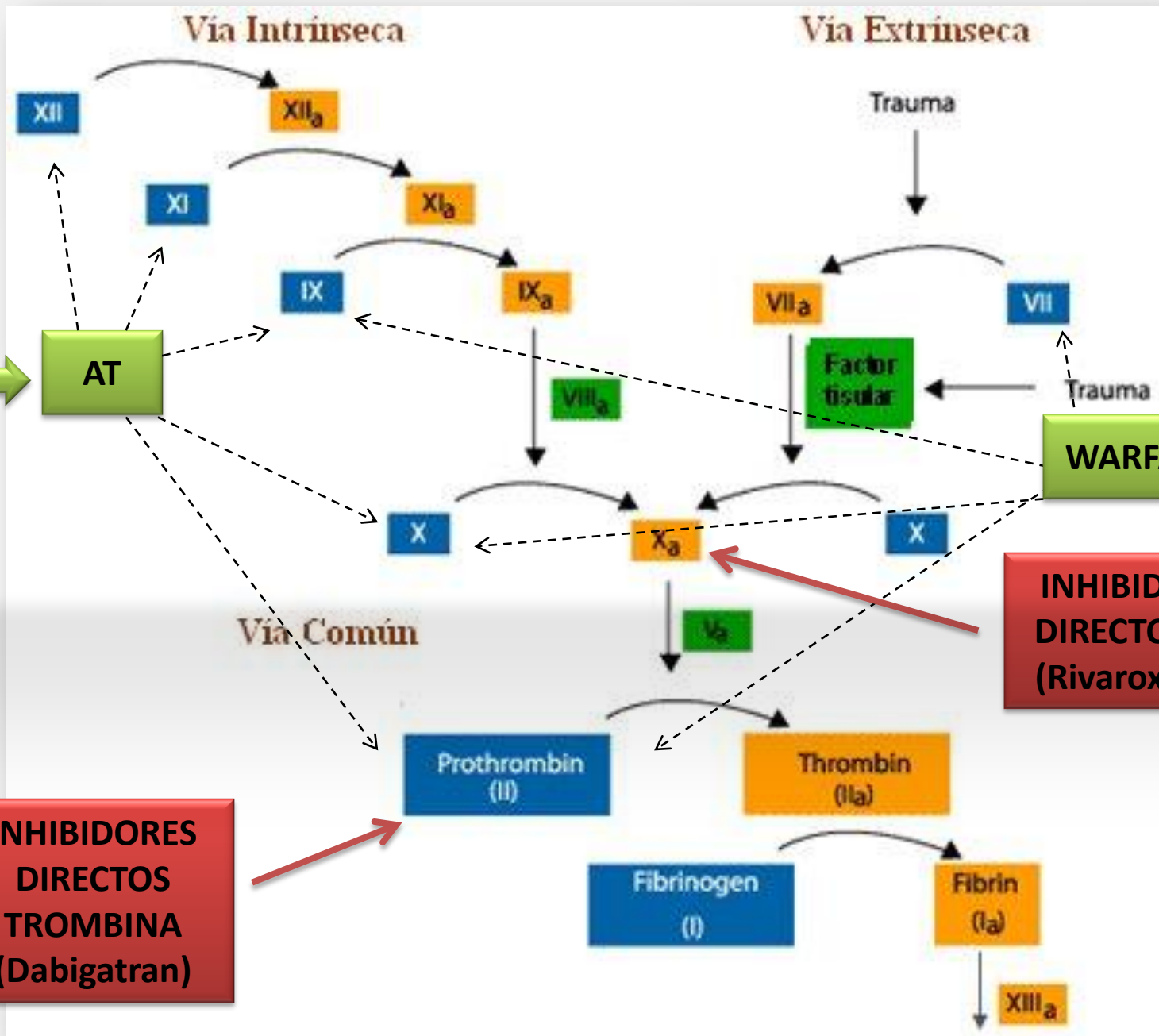
Asistente - Cátedra de Hematología

Hospital de Clínicas- Facultad de Medicina

Octubre 2012

ANTICOAGULANTE IDEAL

-  **1** SEGURO
-  **2** EFECTIVO
-  **3** ORAL
-  **4** REVERSIBLE



HNF
HBPM
(predomina
efecto anti-
X_a)

AT

WARFARINA

INHIBIDORES
DIRECTOS FX_a
(Rivaroxaban)

INHIBIDORES
DIRECTOS
TROMBINA
(Dabigatran)

FARMACOLOGIA

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
ACTIVACIÓN	Prodroga que se activa rápidamente vía hidrólisis	No requiere
METABOLISMO	Conjugación (no requiere CYP)	2/3 oxidación (vía CYP3A4 y CYP2J2) e hidrólisis.
ABSORCIÓN DIGESTIVA	Mediada por P-gp* (el compuesto activo no depende de P-gp)	Mediada por P-gp (se incrementa con alimentos si la dosis es mayor a 10mg/día)

* Este sistema puede ser influenciado por medicación concomitante

INDICACIONES Dabigatran y Rivaroxaban

Aprobación por Agencias Reguladoras

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
FDA <i>U.S. Food and Drug Administration</i>	1. Prevención de stroke y embolia sistémica FA no valvular	1. Prevención de stroke y embolia sistémica FA no valvular 2. Prevención ETEV en cirugía remplazo de rodilla y cadera
EMA <i>European Medicines Agency</i>	1. Prevención de stroke y embolia sistémica FA no valvular 2. Prevención ETEV en cirugía remplazo de rodilla y cadera	1. Prevención de stroke y embolia sistémica FA no valvular 2. Prevención ETEV en cirugía remplazo de rodilla y cadera 3. Tratamiento de TVP aguda y profilaxis de TVP-TEP luego de TVP
Health Canada	1. Prevención de stroke y embolia sistémica FA no valvular 2. Prevención ETEV en cirugía remplazo de rodilla y cadera	1. Prevención ETEV en cirugía remplazo de rodilla y cadera

ANTICOAGULACION EN ETEV

ETEV 3er motivo ACO luego FA y prótesis valvulares

ACO es segura y eficaz en ETEV (disminuye recurrencia)

Beneficio limitado por su complicación mayor: HEMORRAGIA

Duración ACO: balance entre riesgo recurrencia y de hemorragia grave que puede ser mortal

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE HEMORRAGIA

1

- Identificación de factores de riesgo de sangrado

2

- Evaluación del riesgo individual del pacientes mediante el uso de modelos de estratificación de riesgo de sangrado/ scores

3

- Una vez identificados los pacientes de alto riesgo llevar a cabo un buen control de la ACO y valorar la prolongación de la misma

HEMORR₂HAGES SCORE

	Clinical Characteristic	Score
H	Hepatic or renal disease	1
E	Ethanol abuse	1
M	Malignancy	1
O	Older age (> 75 years)	1
R	Reduced platelet count or function	1
R	Rebleeding risk (sangrado previo)	2
H	Hypertension (uncontrolled)	1
A	Anemia	1
G	Genetic factors (CYP2C9*2 OR CYP2CP*3)	1
E	Excessive fall risk	1
S	Stroke	1

HEMORR₂HAGES SCORE

Risk Score	Incidence of Major Bleeding (Bleeds per 100 patient-yrs (95% CI))
0	1.9 (0.6-4.4)
1	2.5 (1.3-4.3)
2	5.3 (3.4-8.1)
3	8.4 (4.9-13.6)
4	10.4 (5.1-18.9)
>=5	12.3 (5.8-23.1)

HAS-BLED

- **H** hipertension (1 punto)
- **A** anormal funcion renal/hepatica (1-2 puntos)
- **S** stroke (1 punto)
- **B** bleeding historia o predisposicion (1 punto)
- **L** labil INR (1 punto)
- **E** edad > 65a (1 punto)
- **D** drogas/alcohol concomitante (1 -2puntos)

HAS-BLED

HAS-BLED score	Bleeds/100 patients
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5 o mas	12.50

TRATAMIENTO DE TVP AGUDA

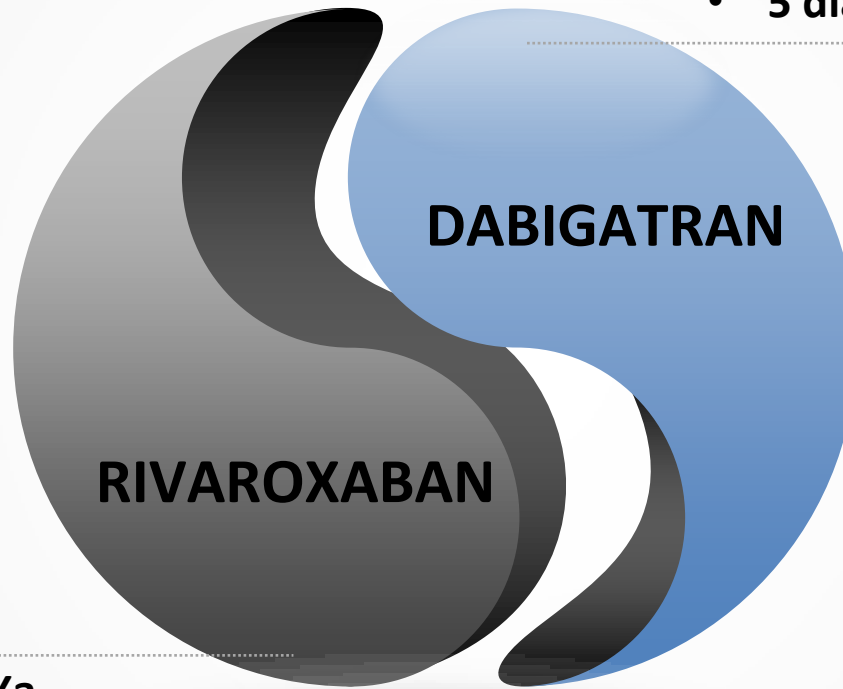
TRIAL	DROGA	AÑO Publicación	Superposición con HBPM/ HEPARINA	HR TVP RECURRENTE vs warfarina	HR SANGRADO MAYOR vs warfarina
RE-COVER (TVP y/o TEP)	Dabigatrán	2009	SI	1,10 (0,65-1,84)	0,82 (0,45-1,48)
RE-COVER II	Dabigatrán			EN CURSO	
EINSTEIN DVT	Rivaroxabán	2010	NO	0,68 (0,44-1,04)	0,65 (0,33 -1,30)
EINSTEIN PE	Rivaroxabán	2012	NO	1,12 (0,75- 1,68)	0,49 (0,31 -0,79)

TRATAMIENTO LARGO PLAZO ETEV (PREVENCIÓN 2DARIA)

TRIAL	DROGA	AÑO Publicación	CONTROL	Prevención TVP/1000/año	SANGRADO MAYOR/1000/año
EINSTEIN (extensión)	Rivaroxabán	2010	PLACEBO	~ 50- 60	Menor de 10
RE-SONATE	Dabigatrán	2012	PLACEBO	> 50	Menor de 10
RE-MEDI	Dabigatrán	2012	WARFARINA		

DIFERENCIAS CLAVES EN TRATAMIENTO TVP

- Inhibidor directo de la trombina
- Administración: 2 veces por día
- 5 días de HBPM previo a inicio



- Inhibidor directo FXa
- 2 veces por día por 3 semanas y luego 1 vez por día
- Monoterapia



Rol de estas nuevas drogas en TVP +:

- 1) SAF**
- 2) Cáncer**
- 3) Fallo a warfarina**

3) Fallo a warfarina

2) Cáncer

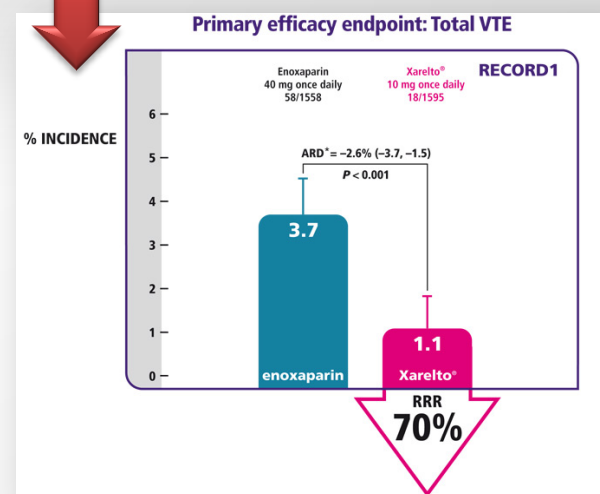
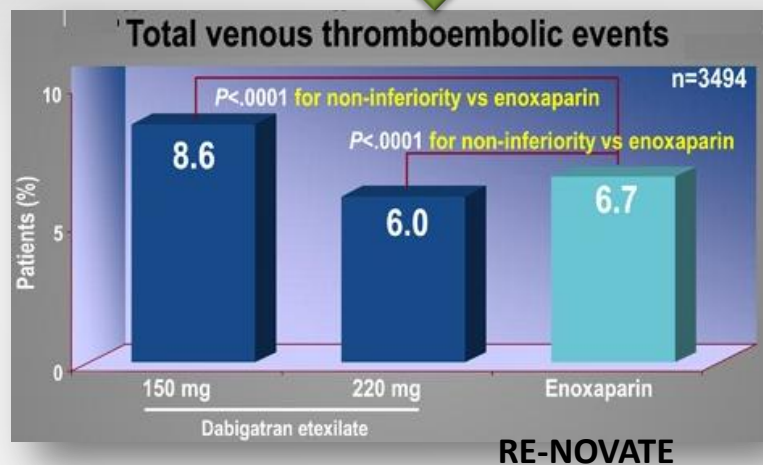


CANDIDATO ÓPTIMO NUEVAS DROGAS EN TRATAMIENTO/PROFILAXIS ETEV

- 1) Dificultad en obtener INR en rango**
- 2) No tome medicación que interacciona con nuevos anticoagulantes**
- 3) Función renal y/o hepático normal**
- 4) No tenga ETEV relacionada a cáncer, SAF u otra trombofilia de alto riesgo trombótico**

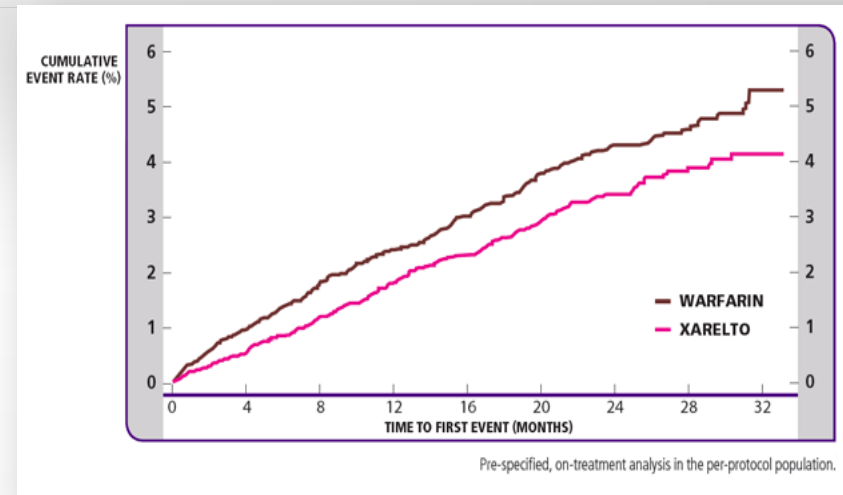
PROFILAXIS EN ARTROPLASTIA RODILLA Y CADERA

	DABIGATRAN		RIVAROXABAN	
	Completo	En curso	Completo	En curso
Artroplastia Rodilla	RE-MODEL RE-MOBILIZE	-	RECORD 3 RECORD 4	-
Artroplastia Cadera	RE-NOVATE RE-NOVATE II	-	RECORD 1 RECORD 2	-



PROFILAXIS STROKE Y EMBOLIA SISTÉMICA EN FA NO VALVULAR

DABIGATRAN		RIVAROXABAN	
Completo	En curso	Completo	En curso
RE-LY	RE-LYABLE	ROCKET-AF	-



CHADS₂ -> CHA₂DS₂VASc

CHADS2 Risk	Score
CHF	1
Hypertension	1
Age > 75	1
Diabetes	1
Stroke or TIA	2

CHA2DS2-VASc Risk	Score
CHF or LVEF $\leq$ 40%	1
Hypertension	1
Age $\geq$ 75	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/ Thromboembolism	2
Vascular Disease	1
Age 65 - 74	1
Female	1

CHADS₂ -> CHA₂DS₂VASc

CHADS2 score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate %/year
0	120	1.9
1	463	2.8
2	523	4.0
3	337	5.9
4	220	8.5
5	65	12.5
6	5	18.2

CHA2DS2-VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)
0	1	0
1	422	1.3
2	1230	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4.0
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

RIVAROXABAN

Inhibidor directo Xa

Solicitar Fx renal
y hepática.

INICIO TRATAMIENTO

FA NO VALVULAR

PAUTA DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO CONTINUO



CrCL $\geq$ 50 mL/min	20mg/día
CrCL 15-49 mL/min	15mg/día
CrCL $<$ 15 mL/min	CONTRAINDICADO

TOMAR CON ALIMENTOS

método de Cockcroft-Gault. $\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$

TVP AGUDA

PAUTA DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL

Rivaroxaban 15 mg
Dos veces al día



3 PRIMERAS SEMANAS

TRATAMIENTO CONTINUO

Rivaroxaban 20 mg
Una vez al día*



DESPUÉS DE LA 3ª SEMANA

CrCL 15-49 mL/min	15mg/día
CrCL $<$ 15 mL/min	CONTRAINDICADO

TOMAR CON ALIMENTOS

INICIO TRATAMIENTO

PROFILAXIS ETEV CIRUGIA
REPLAZO RODILLA/CADERA

PAUTA DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO CONTINUO



CrCL $\geq$ 30mL/min 10mg/día por 12 días en cirugía de remplazo rodilla
10mg/día por 35 días en cirugía de remplazo de cadera

CrCL $<$ 30mL/min no se recomienda su uso.

TOMAR CON ALIMENTOS

La primer dosis se recomienda 6-10 hs de la cirugía,
cuando la hemostasis está asegurada.

Si se requiere administrar por SNG, esta no debe estar
mas allá del estómago

EVITAR USO CONCOMITANTE DE RIVAROXABAN CON INHIBIDORES DE P-GP Y DE CYP3A4

- **Inhibidores de proteasa (HIV)**
- **Elaviridine**
- **Boceprevir**
- **Conivaptan**
- **Imatinib**
- **Itraconazol**
- **Ketoconazol**
- **Nefazodone**
- **Posaconazol**
- **Telaprevir**
- **Telithromicina**
- **Voriconazol**

PRUEBAS COAGULACIÓN

**NO REQUIERE
MONITORIZACIÓN
SISTEMÁTICA DE LA
COAGULACIÓN**

Los resultados de las siguientes pruebas de coagulación están aumentados:

- tiempo de protrombina (TP)
- tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)
- Tiempo de trombina (TT)
- índice internacional normalizado (INR).
- Anti-factor Xa

MANEJO PERI-OPERATORIO



1. Frente a procedimientos invasivos o una intervención quirúrgica, se debe interrumpir la administración de Rivaroxaban por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible, y basándose en el criterio clínico del médico. (Fx renal normal)
2. Según riesgo trombótico considerar iniciar HBPM a las 12hs de última dosis de rivaroxaban.
3. Si la intervención no puede retrasarse, deberá evaluarse el incremento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.
4. La administración de Rivaroxabán deberá reiniciarse lo más pronto posible luego del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

MANEJO PERI-OPERATORIO

Función Renal (CrCl mL/min)	Vida Media (hs)	Discontinuar Rivaroxaban antes de procedimiento (sin datos publicados)	
		Riesgo standard de sangrado	Alto riesgo de sangrado
≥ 50	5 - 9	18 - 24 hs	1 - 2 días
< 50	> 9	24 - 48 hs	> 2 días
Función Hepática (Score Child-Pugh)	Vida Media (hs)	Riesgo standard de sangrado	Alto riesgo de sangrado
A	8	24 hs	1 - 2 días
B	12 - 16	≥ 48 hs	≥ 4 días
C	desconocido	72 - 120 hs	≥ 1 semana

CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIONES

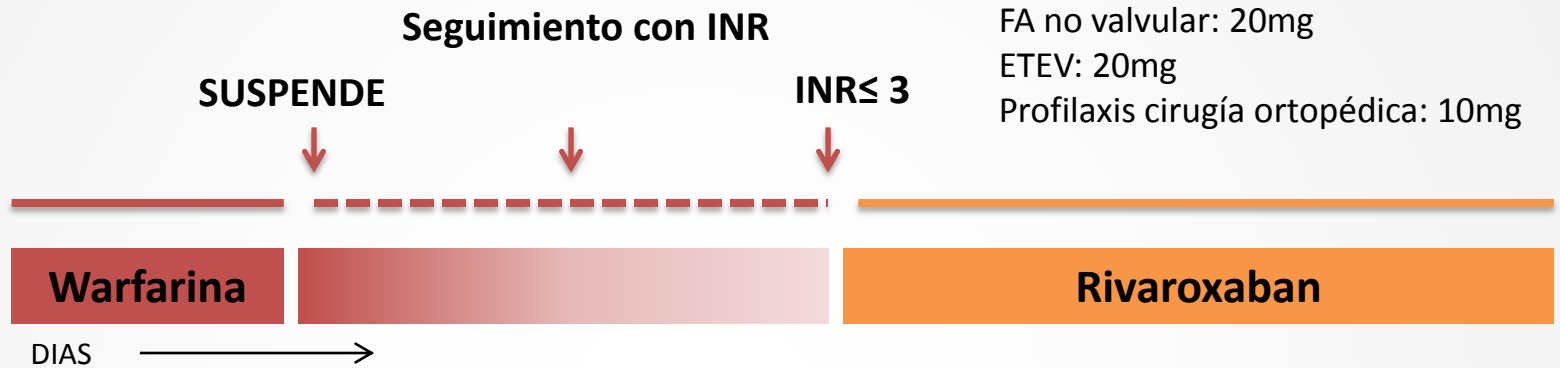
- Embarazo/Lactancia
- I. Renal severa
- Insuf. Hepática con coagulopatía o Cirrosis con Child-Pugh B o C.
- Uso de fármacos: antimicóticos azólicos por vía sistémica o inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. ritonavir).
- **Precaución (monitoreo de sangrado estrecho):**
Medicamentos que afectan a la hemostasia, como los AINEs, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Pacientes con otros factores de riesgo hemorrágico, como por ejemplo:

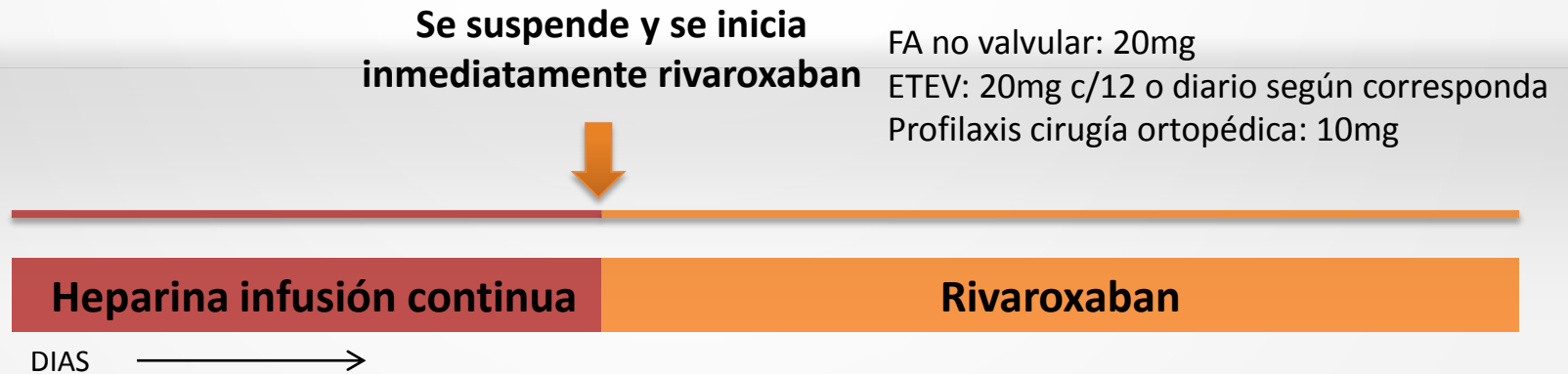
- Hipertensión arterial grave no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa o reciente
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anomalías vasculares intravertebrales o intracerebrales
- Intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica reciente
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

CONVERSIÓN A RIVAROXABAN

1



2

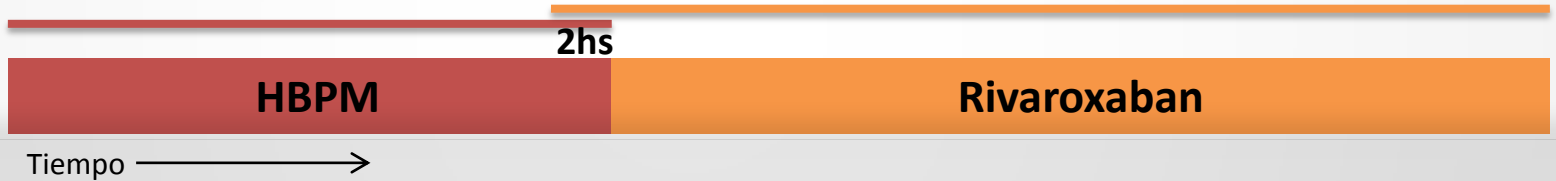


CONVERSIÓN A RIVAROXABAN

**Se superponen 2 hs (se inicia
rivaroxaban 2 hs antes de la
dosis correspondiente)**

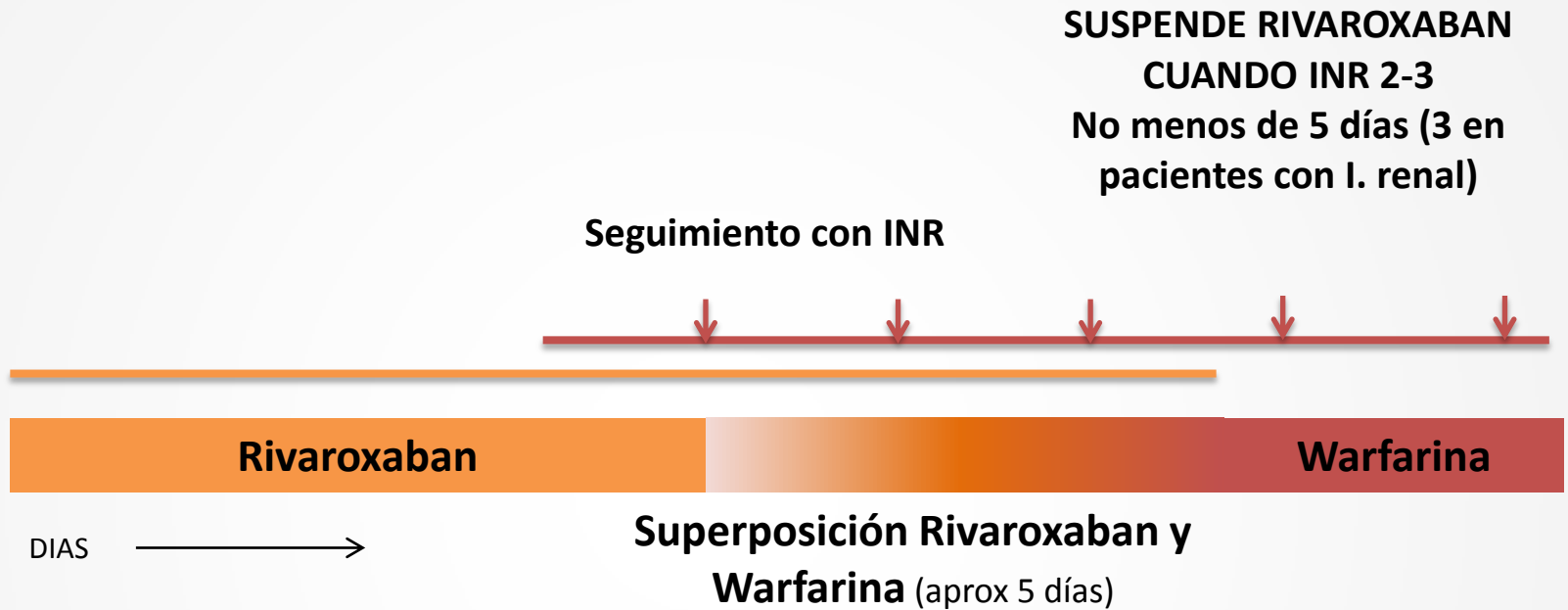
FA no valvular: 20mg
ETEV: 20mg c/12 o diario según
corresponda
Profilaxis cirugía ortopédica: 10mg

3



CONVERSIÓN DE RIVAROXABAN

1



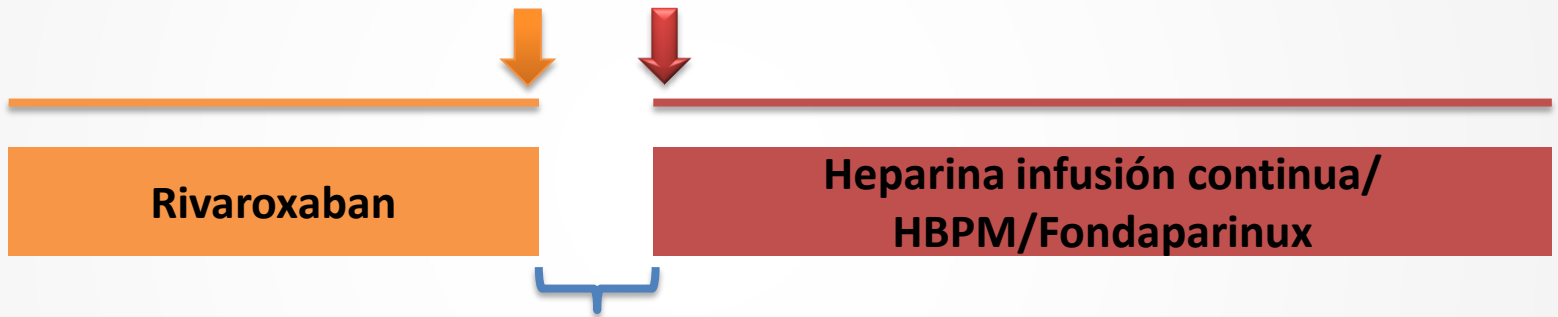
Durante los 2 primeros días de los días de cambio se debe usar la posología estándar de Warfarina y después la guiada por el INR.

Mientras están con las 2 drogas, lo ideal es tomar la muestra de INR a las 24hs de la dosis de rivaroxabán y antes de la siguiente.

CONVERSIÓN DE RIVAROXABAN

Se suspende rivaroxaban y a las 24 hs (a la hora que se debería tomar la siguiente dosis de) se inicia heparina

2



- $\text{CLCr} \geq 50\text{ml/min}$ = 12-24 hs según riesgo trombótico

- $\text{CLCr} < 50\text{ml/min}$ = 24 hs

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

MANEJO



En ensayos clínicos Rivaroxaban mostró tasas de sangrado global similares a warfarina y enoxaparina.

Las tasas de sangrado intracraneano y fatal fueron menores con rivaroxaban, con mayor incidencia de sangrados GI

Hasta el momento, no hay evidencias clínicas que indiquen cuál debe ser el manejo de las complicaciones hemorrágicas asociadas a rivaroxaban.

Las sugerencias en la utilización de algunos agentes surgen de ensayos *in vitro*, estudios en modelos animales y en voluntarios sanos

Record 1	warfarin Event Rate (100 pt-years)	XARELTO® Event Rate (100 pt-years)
Major Bleeding Events*	3.5 N=386/7125 (5.4%)	3.6 N=395/7111 (5.6%)
Bleeding into a critical organ†	1.2 N=133/7125 (1.9%)	0.8 N=91/7111 (1.3%)
Fatal bleeding	0.5 N=55/7125 (0.8%)	0.2 N=27/7111 (0.4%)
Bleeding resulting in transfusion‡	1.3 N=149/7125 (2.1%)	1.7 N=183/7111 (2.6%)
Gastrointestinal bleeding	1.2 N=140/7125 (2.0%)	2.0 N=221/7111 (3.1%)



PRINCIPIOS GENERALES

II. ANTICOAGULANT REVERSAL

A. General Principles of Management of Anticoagulant-Associated Bleeding

HASHTI

1. **H**old further doses of anticoagulant
2. Consider **A**ntidote
3. **S**upportive treatment: volume resuscitation, inotropes as needed
4. Local or surgical **H**emostatic measures: topical agents (aminocaproic acid, tranexamic acid)
5. **T**ransfusion (red cells, platelets, FFP as indicated)
6. **I**nvestigate for bleeding source

Definitions Used for Reversal Situations

Non-urgent:	Reversal is elective (procedures >7 days away)
Urgent (without bleeding):	Reversal needed within hours
Urgent (with bleeding):	Emergency reversal

PRINCIPIOS GENERALES

1) Determinar si anticoagulante es el causante del sangrado

- Hora de última dosis de anticoagulante
- Otros fármacos: AAS, AINES, etc.

2) Determinar la duración de acción del anticoagulante

- Fx renal y hepática
- TP/aPTT

SEGÚN SEVERIDAD SANGRADO

LEVE

- Retrasar siguiente dosis o suspender 1 -2 días (depende de función renal)
- Determinar el TP

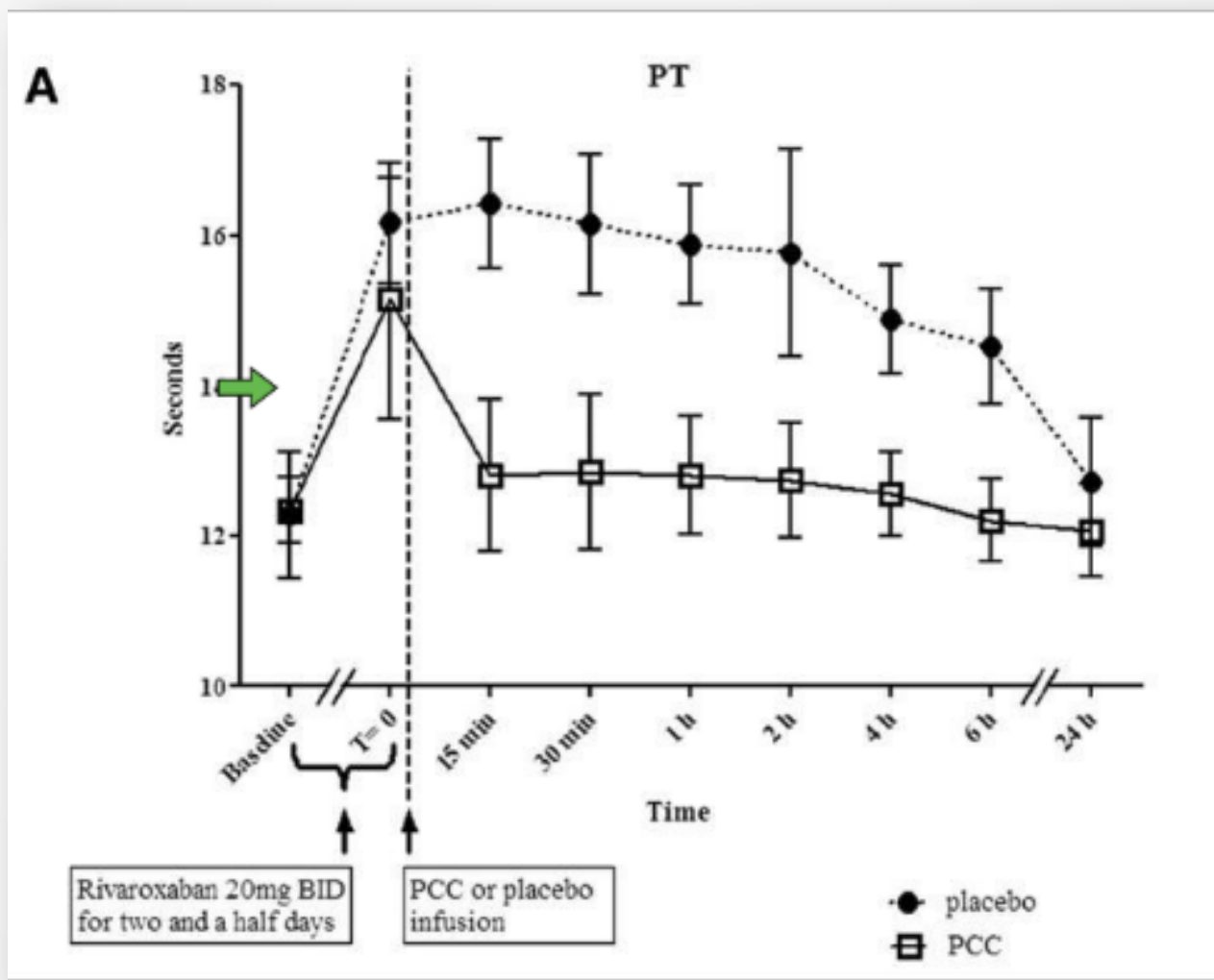
MODERADO

- Tratamiento sintomático
- Compresión mecánica
- Cirugía
- Transfusión sanguínea y fluidos
- La HD no es efectiva (se une a proteínas)
- Carbón activado (ultima ingesta menor a 2hs)

SEVERO

- Concentrado de complejo protrombínico (50U/kg X 1dosis)
- Concentrado complejo protrombínico activado
- No se recomienda plasma fresco congelado

REVERSION DE RIVAROXABAN CON COMPLEJO PROTROMBÍNICO



DABIGATRAN ETEXILATO

Inhibidor directo y reversible de la trombina



Solicitar Fx renal
anual

FA NO VALVULAR

INICIO TRATAMIENTO

TRATAMIENTO CONTINUO

Con o sin alimentos

CrCL > 30 ml/min 150mg c/12hs
15 – 30 ml/min 75mg c/12hs
<15 ml/min Contraindicado
> 80 años o tratados con verapamilo
/amiodarona/quinidina : 110mg v.o c/12hs

Con o sin alimentos

TRATAMIENTO CONTINUO. Iniciar 1-4hs de la cirugía

CrCL > 50 ml/min 110mg (dosis única), luego 220mg al día por 10 días (rodilla) O 28-35 días (cadera).
CrCL 30 – 50 ml/min o > 75 años o tratado verapamilo /amiodarona/quinidina : 75mg (dosis única), luego 150mg al día por 10 días (rodilla) O 28-35 días (cadera).
CrCL <15 ml/min Contraindicado

PROFILAXIS ETEV CIRUGIA
REEMPLAZO RODILLA/CADERA

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON DABIGATRAN

DROGA	CAMBIOS AUC	RECOMENDACIÓN FDA
RIFAMPICINA	Disminuye 67%	Evitar
DRONEDARONA	Aumenta 70-100%	Usar 75mg c/12 hs si CrCl 30-50ml/min
KETOCONAZOL	Aumenta 150%	Usar 75mg c/12 hs si CrCl 30-50ml/min
QUINIDINA, AMIODARONA Y VERAPAMIL: ajustar como fue comentado		

PRUEBAS COAGULACIÓN

**NO REQUIERE
MONITORIZACIÓN
SISTEMÁTICA DE LA
COAGULACIÓN**

Los resultados de las siguientes pruebas de coagulación están aumentados:

- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)
- Tiempo de trombina (TT)

MANEJO PERI-OPERATORIO



1. Frente a procedimientos invasivos o una intervención quirúrgica, se debe interrumpir la administración de Dabigatrán según riesgo sangrado en cirugía y CrCl.
2. Según riesgo trombótico considerar iniciar HBPM a las 12hs de última dosis de Dabigatrán.
3. Si la intervención no puede retrasarse, deberá evaluarse el incremento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.
4. Si la hemostasia en la fase post-operatoria no está asegurada, se debe retrasar el inicio del tratamiento.

MANEJO PERI-OPERATORIO

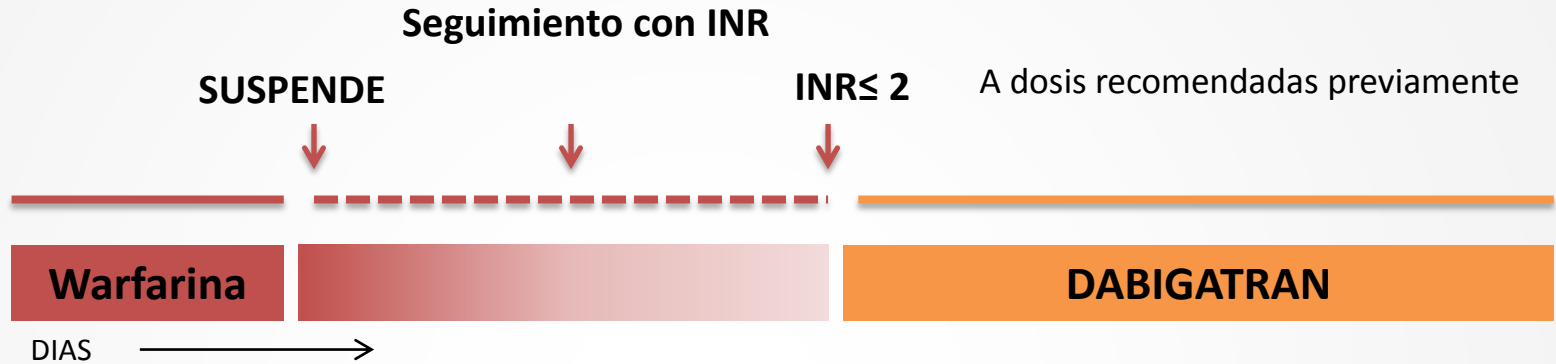
Función renal (ACr en ml/ min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
$\geq 50 < 80$	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
$\geq 30 < 50$	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

CONTRAINDICACIONES/ PRECUACIONES

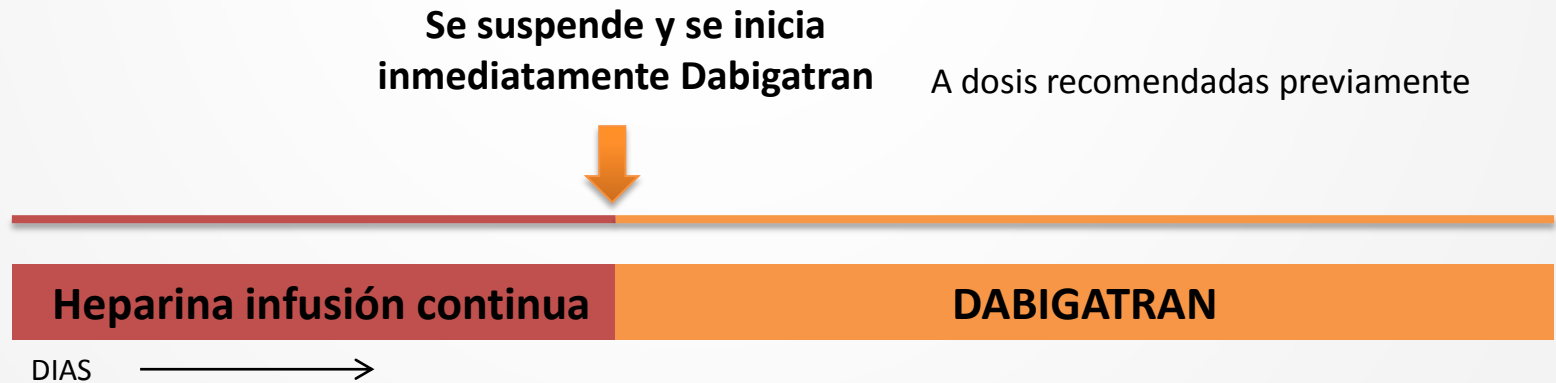
- Embarazo/Lactancia
- I. Renal severa ($\text{CrCl} < 30\text{mL/min}$)
- Tratamiento concomitante: ciclosporina, itraconazol y tacrolimus (contraindicado)
- Precaución (monitoreo estrecho del sangrado):
Pacientes con otros factores de riesgo hemorrágico, como por ejemplo:
 - Edad ≥ 75 años, Bajo peso (menores de 50kg)
 - Insuf renal moderada
 - Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P.
 - Antiagregantes: AAS, AINES, Clopidogrel
 - Trastornos coagulación congénitos o adquiridos
 - Trombocitopenia o defectos agregación plaquetaria
 - Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa o reciente
 - Trauma o biopsia reciente
 - Retinopatía vascular
 - Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
 - Endocarditis bacteriana, etc.

CONVERSIÓN A DABIGATRAN

1



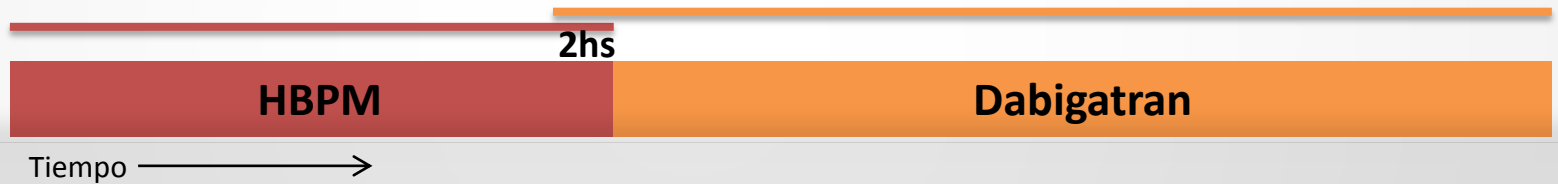
2



CONVERSIÓN A DABIGATRAN

Se superponen 2 hs (se inicia
Dabigatrán 2 hs antes de la dosis
correspondiente) A la dosis recomendada

3



CONVERSIÓN DE DABIGATRAN

1

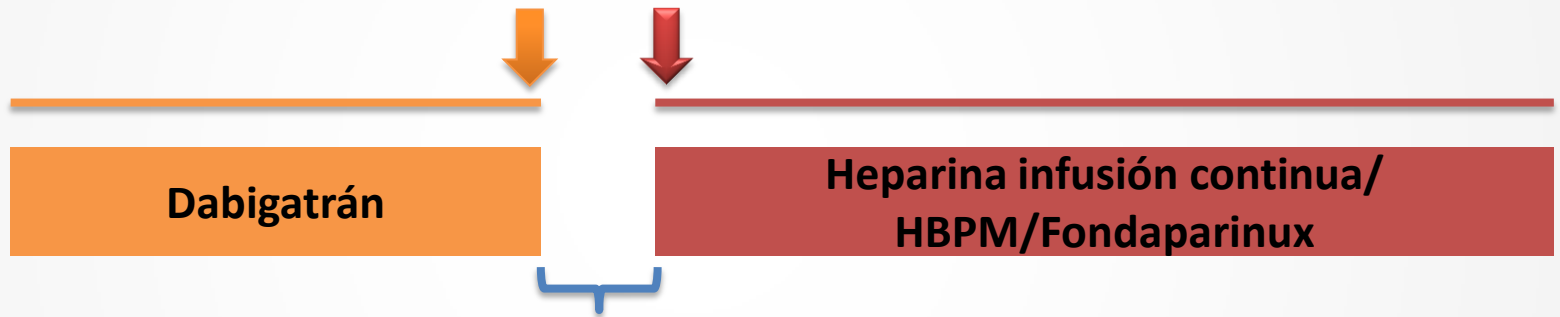


Durante los 2 primeros días de los días de cambio se debe usar la posología estándar de Warfarina y después la guiada por el INR.

CONVERSIÓN DE DABIGATRAN

Se suspende Dabigatrán y a las 12 o 24 se inicia heparina

2



- CLCr $\geq$ 30ml/min= 12 hs

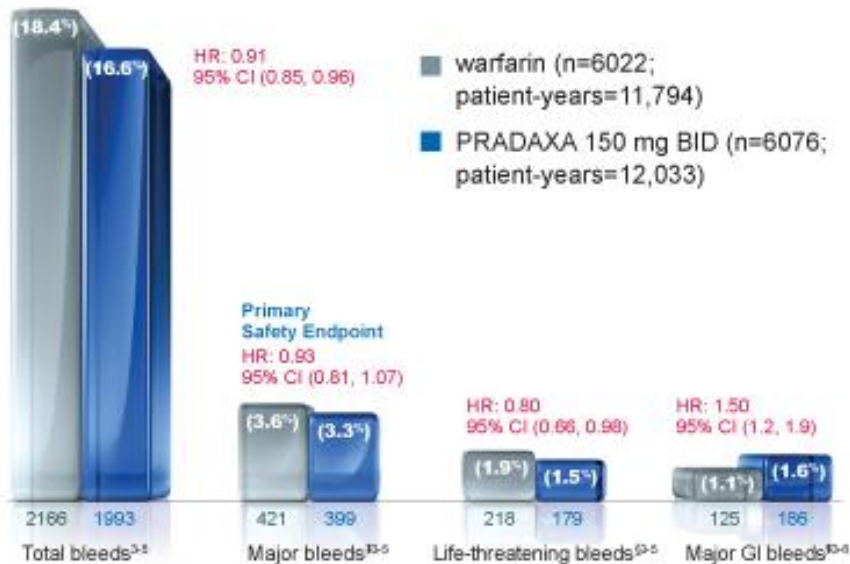
- CLCr $<$ 30ml/min= 24 hs

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

MANEJO



Bleeding events (per 100 patient-years)



En ensayos clínicos Dabigatrán
mostró tasas de sangrado global
similares a warfarina .

Las tasas de sangrado GI fue mayor
con dabigatrán comparado con
warfarina (NS)

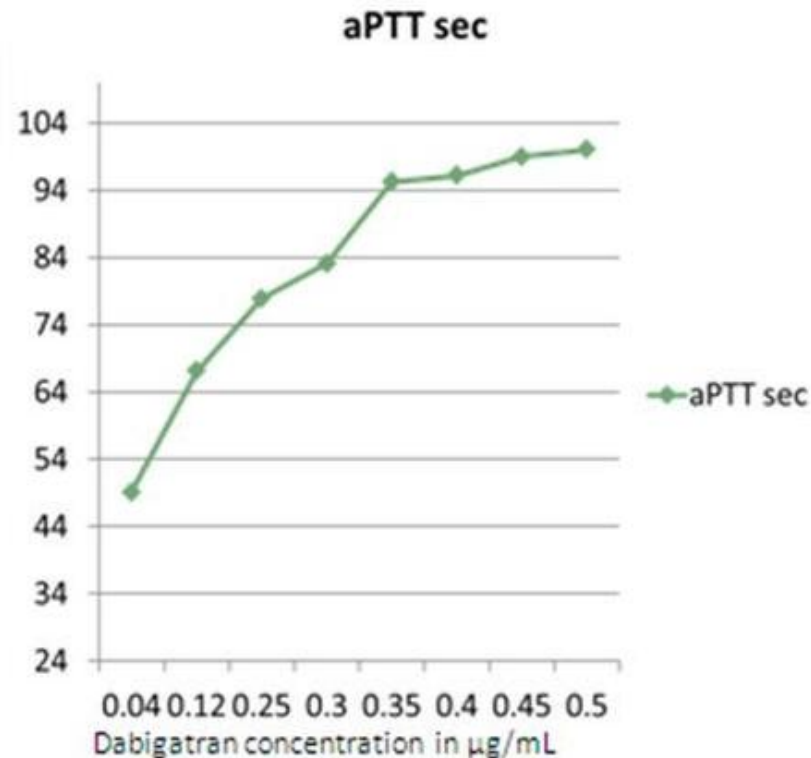
Hasta el momento, no hay evidencias
clínicas que indiquen cuál debe ser el
manejo de las complicaciones
hemorrágicas asociadas a dabigatrán.

No hay un antídoto farmacológico. El
tratamiento de las complicaciones
hemorrágicas es de soporte.

APTT Y DABIGATRAN

Effects of dabigatran on aPTT IL SyntASil

Conc. µg/mL	aPTT 24-35 sec
0.04	49.1
0.12	67.1
0.25	77.9
0.3	83.1
0.35	95.2
0.4	96.2
0.45	99
0.5	100



aPTT es sensible a concentraciones de dabigatran y un aPTT normal sugiere que no se está recibiendo dabigatran o con que no es el responsable del sangrado



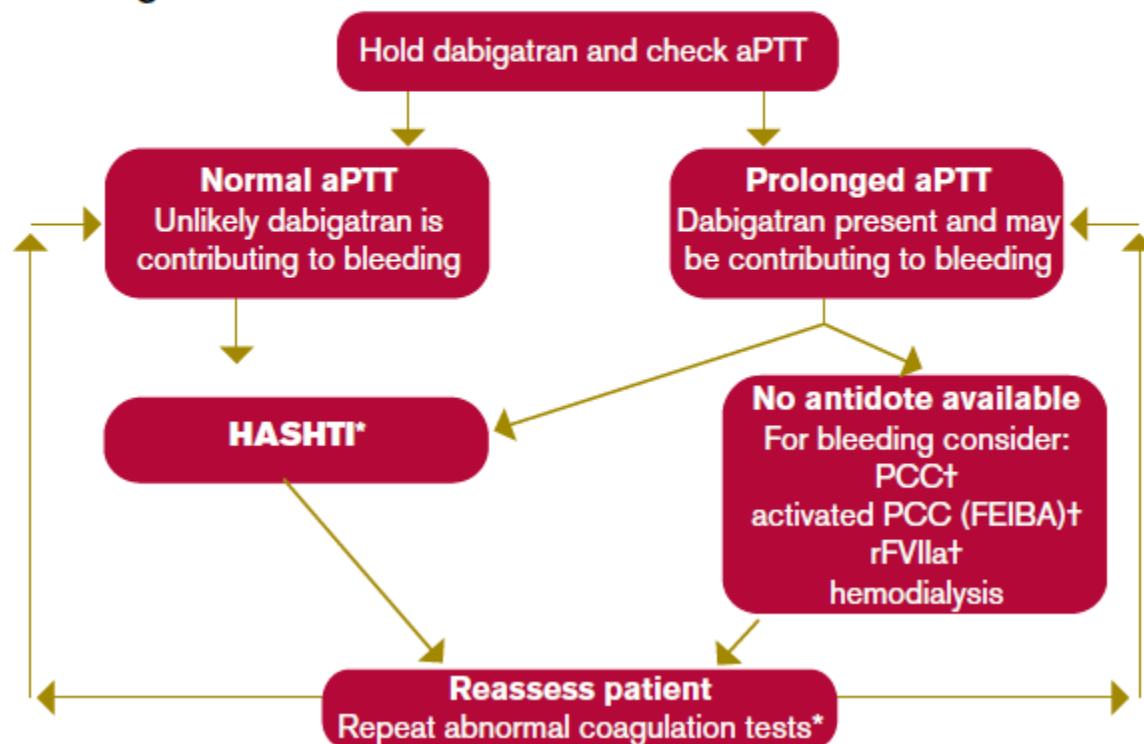
Non-urgent: Hold further doses of dabigatran

CrCl > 50 ml/min: Hold 1-2 days

CrCl < 50 ml/min: Hold 3-5 days

Consider longer times for major surgery, placement of spinal or epidural catheter or port

Urgent:



SEGÚN SEVERIDAD SANGRADO

LEVE

- Retrasar siguiente dosis o suspender
- Determinar aPTT

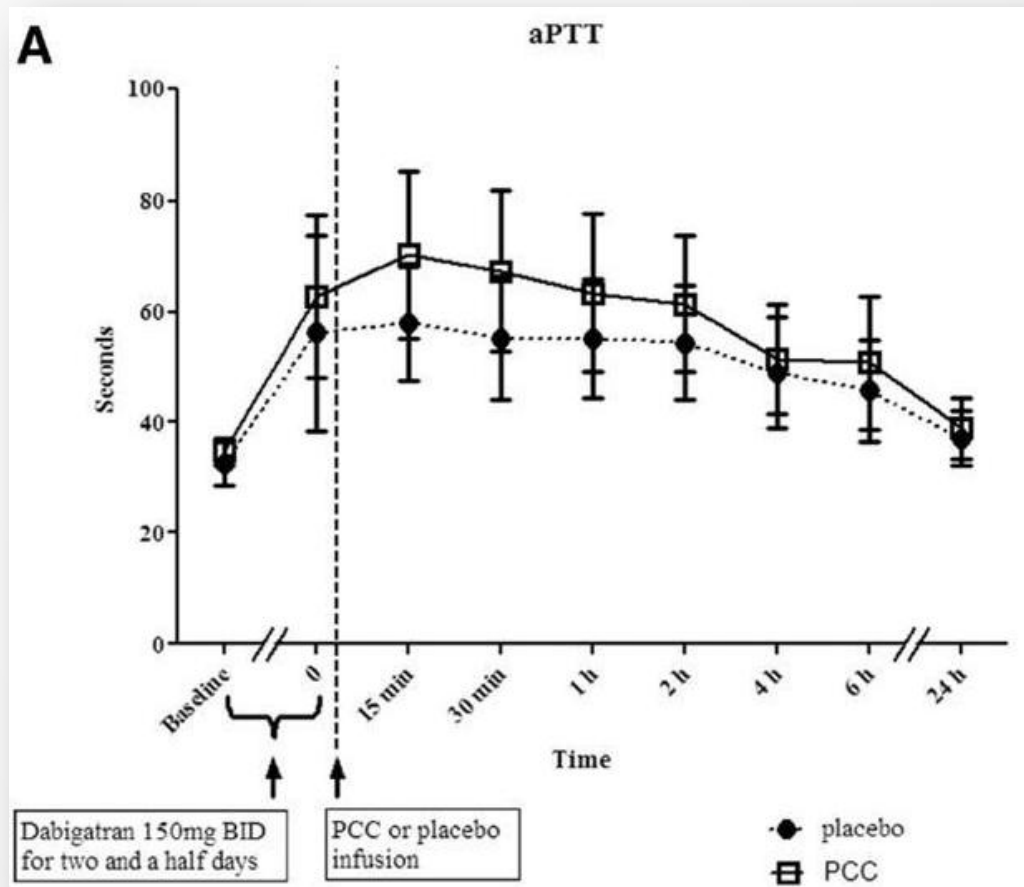
MODERADO

- Tratamiento sintomático
- Compresión mecánica
- Cirugía
- Transfusión sanguínea y fluidos
- Plasma fresco congelado 2-4 unidades
- Carbón activado

SEVERO

- Concentrado de complejo protrombínico
- Considerar utilizar Factor VIIa recombinante (modelos animales)
- Si I. renal aguda considerar HD para facilitar la eliminación de la droga
- Plasma fresco congelado no se recomienda

LA REVERSION DE DABIGATRAN CON COMPLEJO PROTROMBÍNICO ES MÍNIMA



GRACIAS.

GRACIAS.