

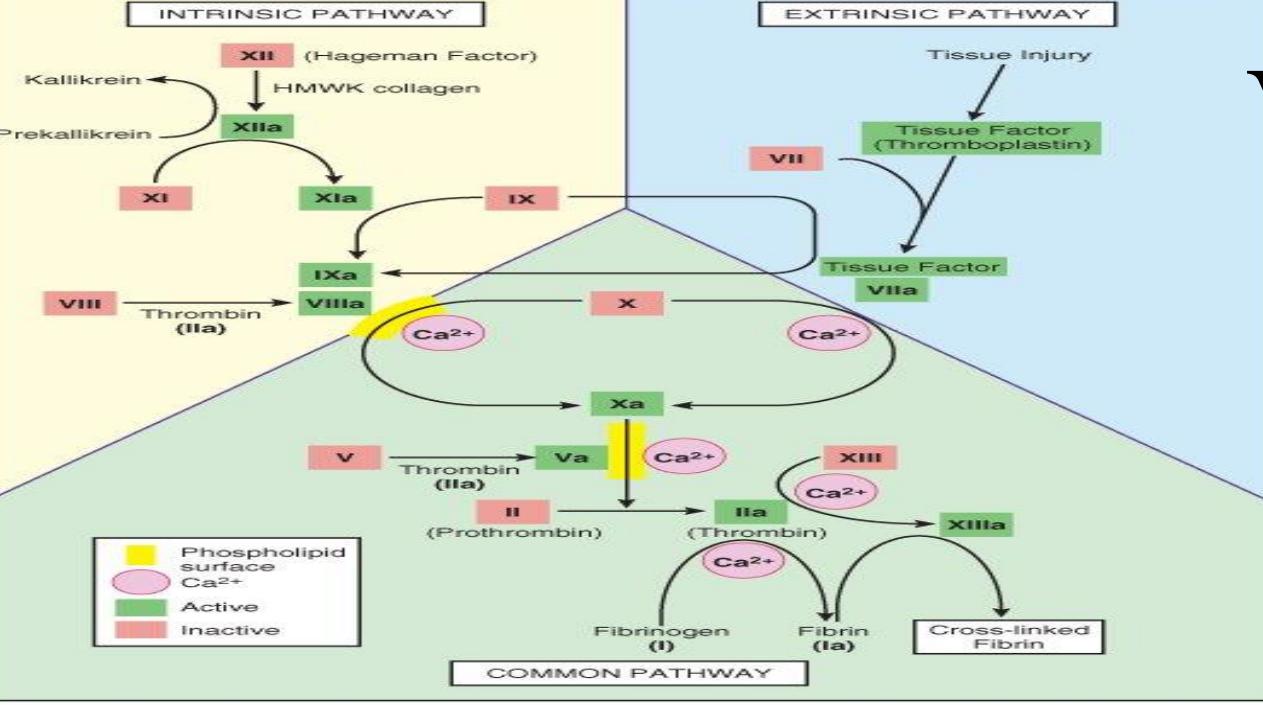
Antincoagulación en Cardiopatías

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

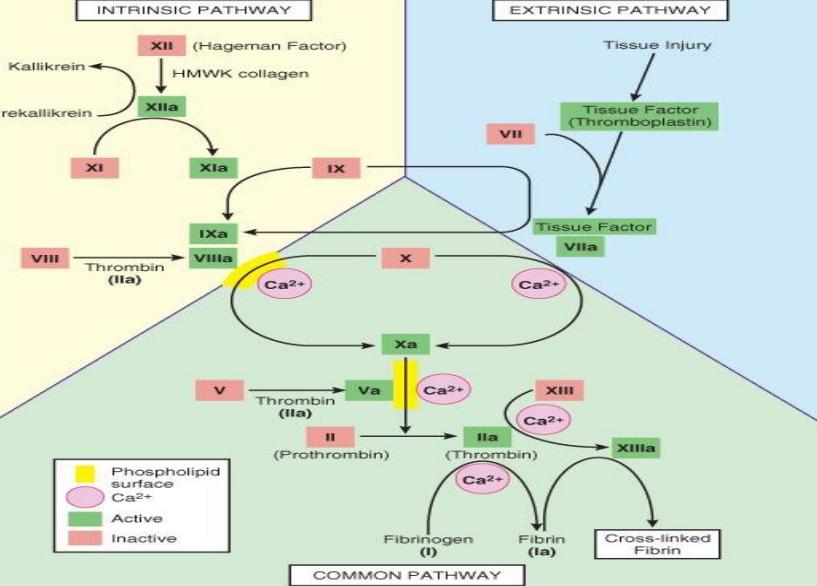
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CÁTEDRA DE FISIOLOGÍA**

Universidad Abierta Interamericana

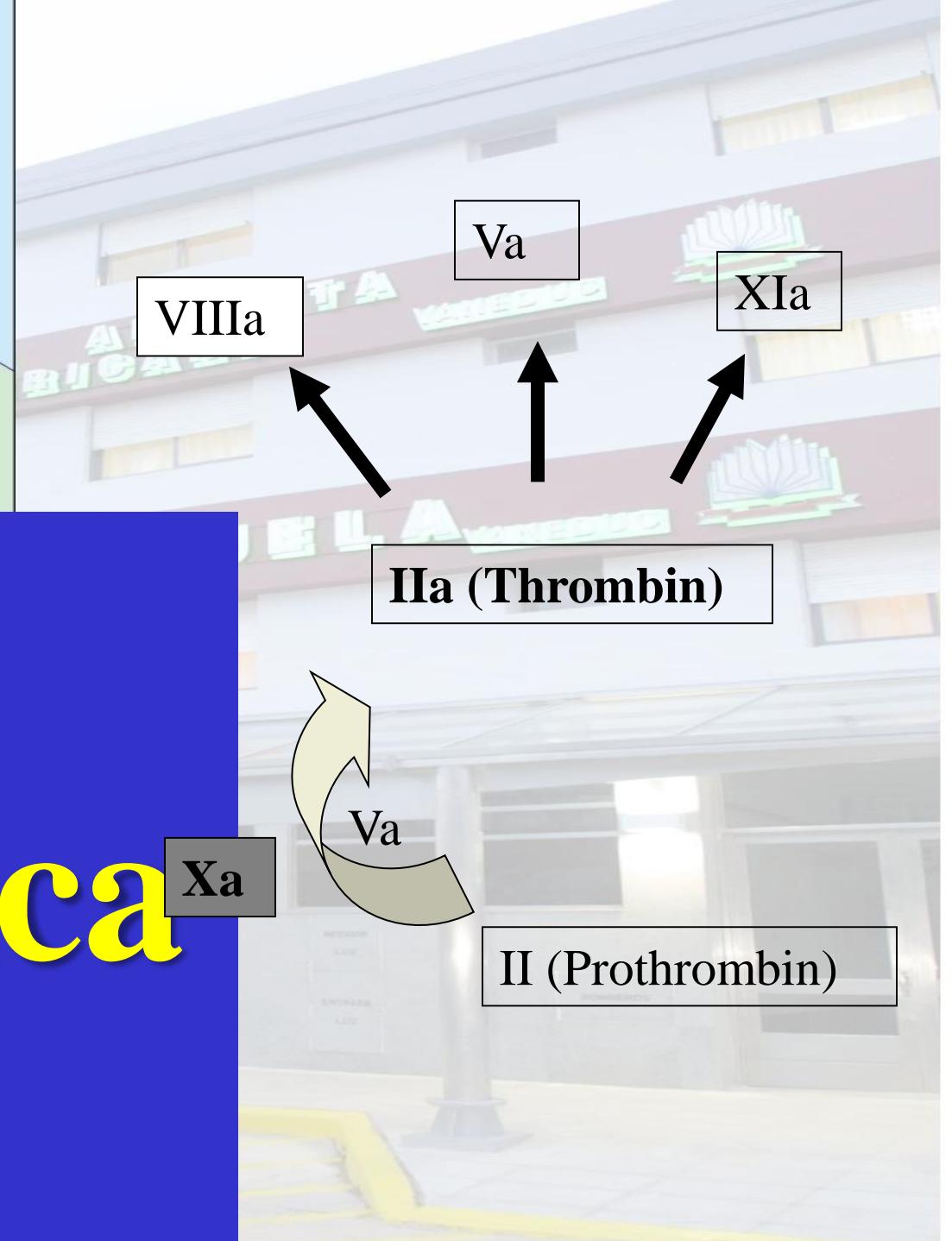


© Elsevier 2005

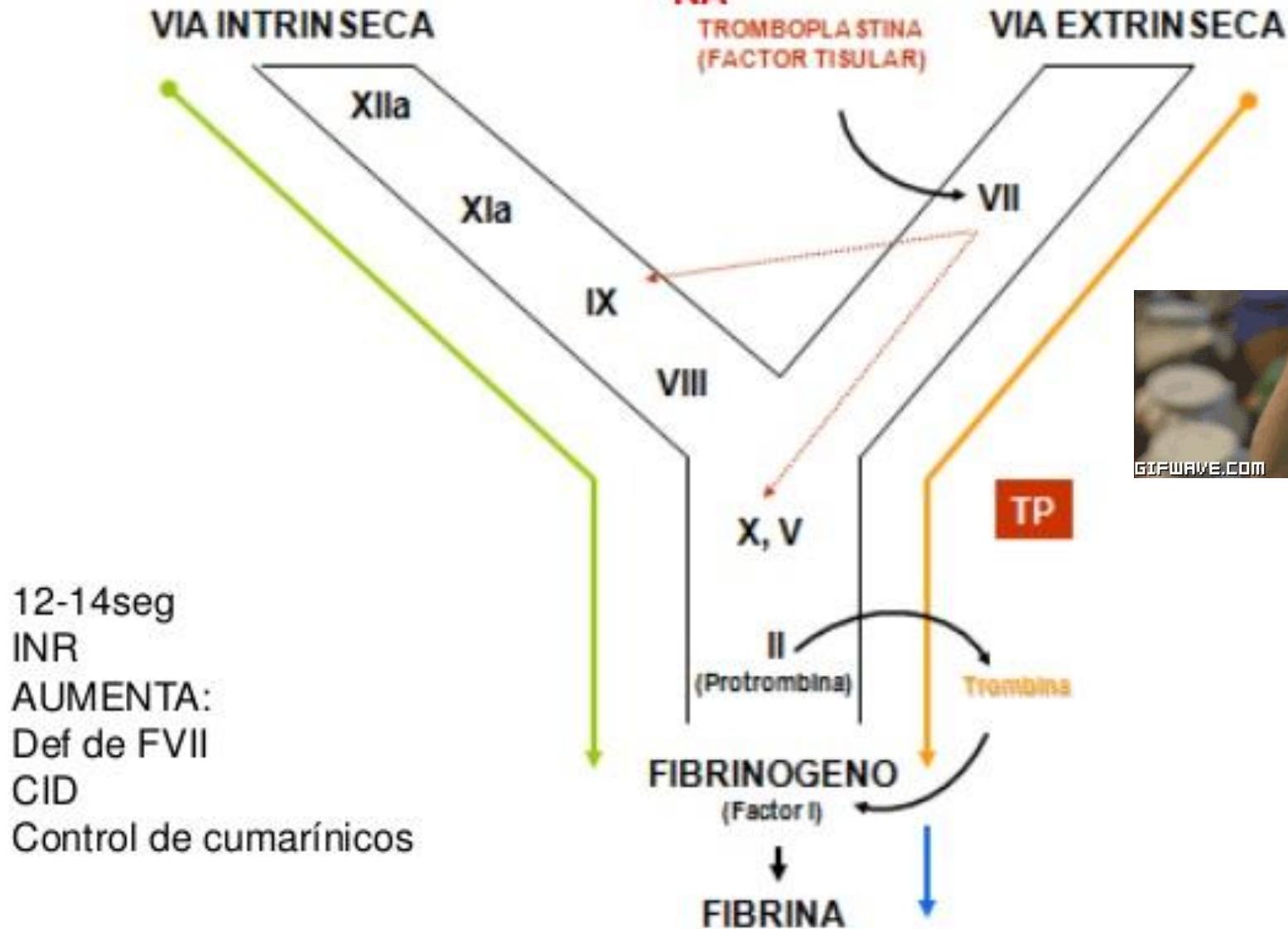
Xa



Efecto multiplicador



TIEMPO DE PROTROMBI NA



NUEVAS HEPARINAS

en síndromes coronarios



NUEVOS ANTICOAGULANTES

ORAL

TTP889

Rivaroxaban
Apixaban

DU-176b

LY517717

YM150

Betrixaban

TAK 442

Dabigatran

PARENTERAL

TFPI (tifacogin)

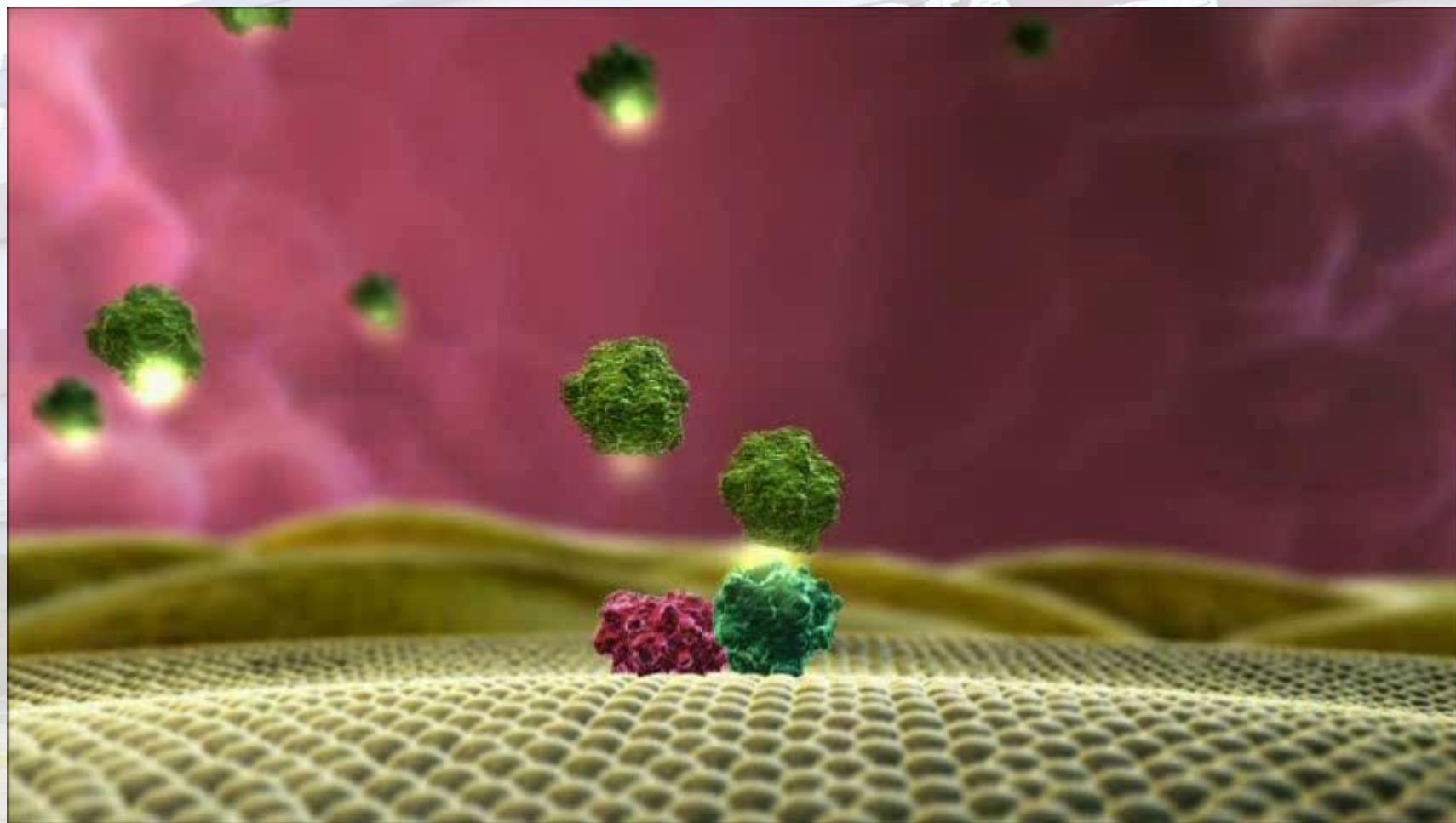
APC (drotrecogin alfa)
sTM (ART-123)

Fondaparinux
Idraparinux

DX-9065a



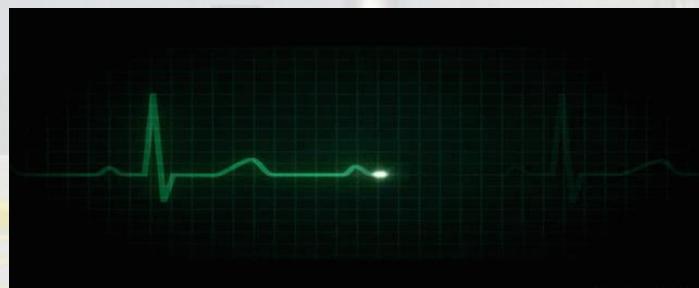
INHIBICION DEL FACTOR X



Medicación parenteral para pacientes con síndromes coronarios agudos

Enoxaparina

Fondaparinux



Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Tienen algunas ventajas importantes:

- 1) la posibilidad de su administración en una sola dosis diaria
- 2) la menor incidencia de sangrado
- 3) la menor incidencia de trombocitopenia.

Algunos estudios indican superioridad frente a la HNF, especialmente en los enfermos de mayor riesgo.

Su inconveniente más importante es su costo más elevado.

ENOXAPARINA

INHALOTERAPIA

REACCIONES ADVERSAS

- Hemorragias leves (5.9%)
- Hemorragias mayores (muerte del paciente, transfusión de mas de 2 Us de sangre, disminución de Hb >3grs/lt, hemorragia intraperitoneal, intracranial o intraocular) es rara
- Trombocitopenia . Rara



ENOXAPARINA

Heparinas de bajo peso molecular



Mecanismo de acción

no influye negativamente de forma significativa sobre los tests globales de coagulación.

No modifica la agregación plaquetaria ni la fijación del fibrinógeno sobre las plaquetas.

ACCION Anticoagulante

INDICACIONES

Profilaxis de tromboembolismo venoso en cirugía general y ortopédica, y en pacientes inmovilizados de riesgo.

Prevención secundaria de tromboembolismo en caso de antecedentes de trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de angina inestable o IAM sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico

Prevención de coagulación de circuito extracorpóreo en hemodiálisis.

Contraindicaciones

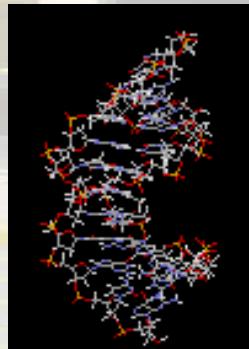
Hipersensibilidad a enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras HBPM (Heparinas de bajo peso molecular).

Sangrado mayor activo y situaciones de alto riesgo de hemorragia incontrolable, incluyendo el accidente cerebrovascular hemorrágico reciente.

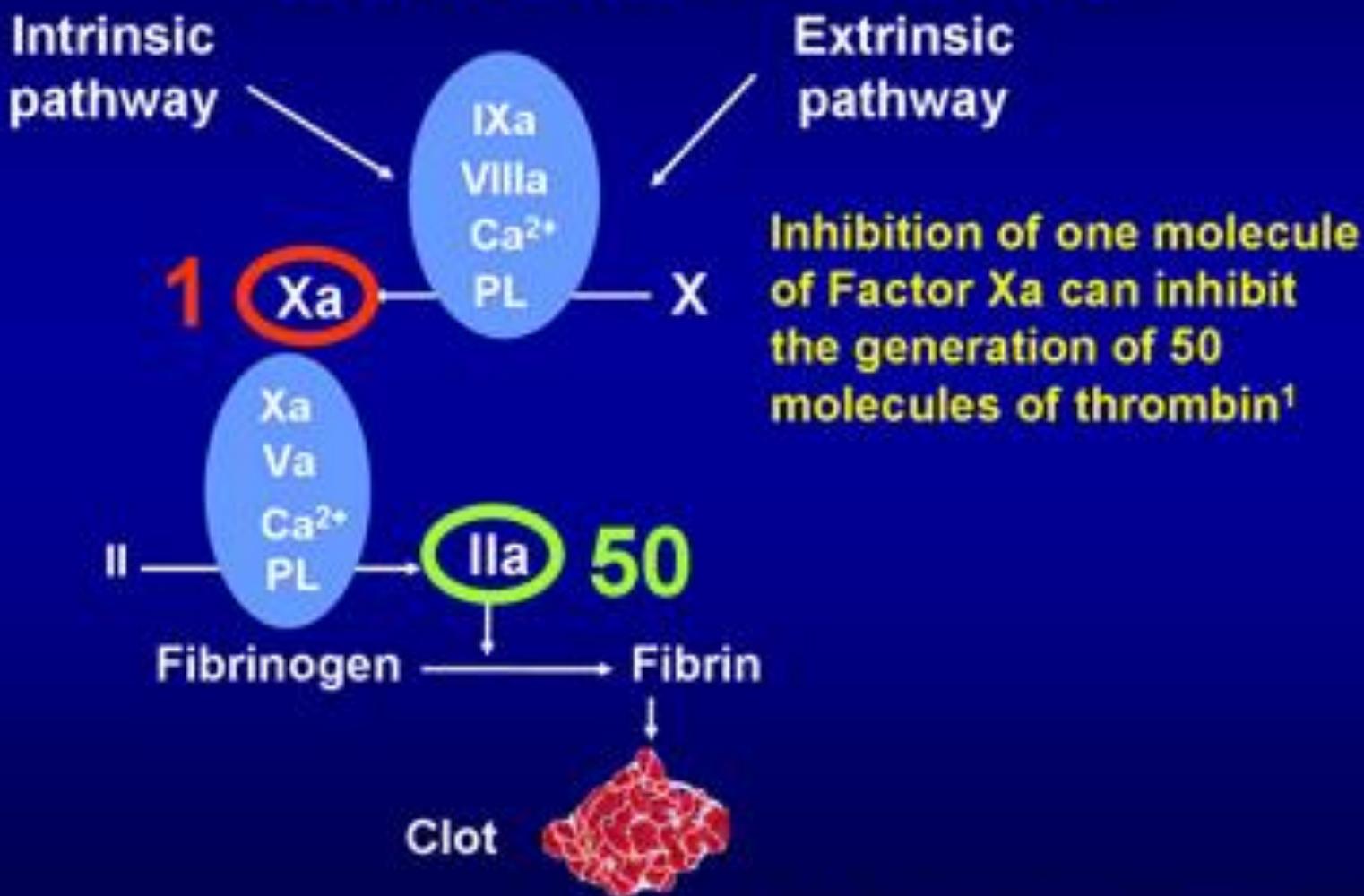
Efectos adversos

- reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua
- heces de color oscuro o con aspecto alquitranado
- problemas respiratorios
- orina de color oscuro

FONDAPARIONUX

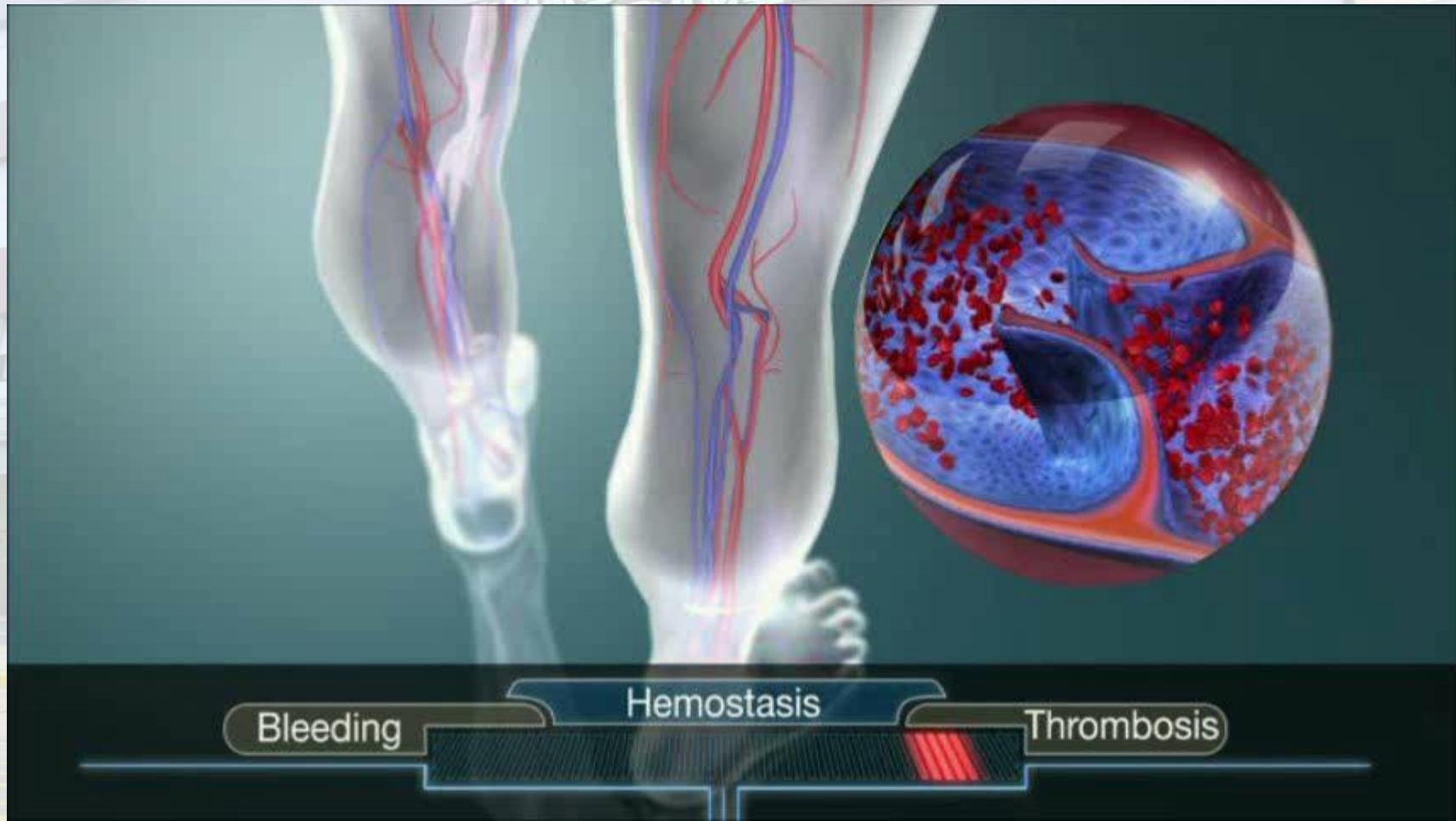


Factor Xa: At the core of the coagulation cascade



¹Wessler and Yin *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32:71–78
Rosenberg and Aird *N Engl J Med* 1999;340:1555–1564

Trombosis venosa profunda

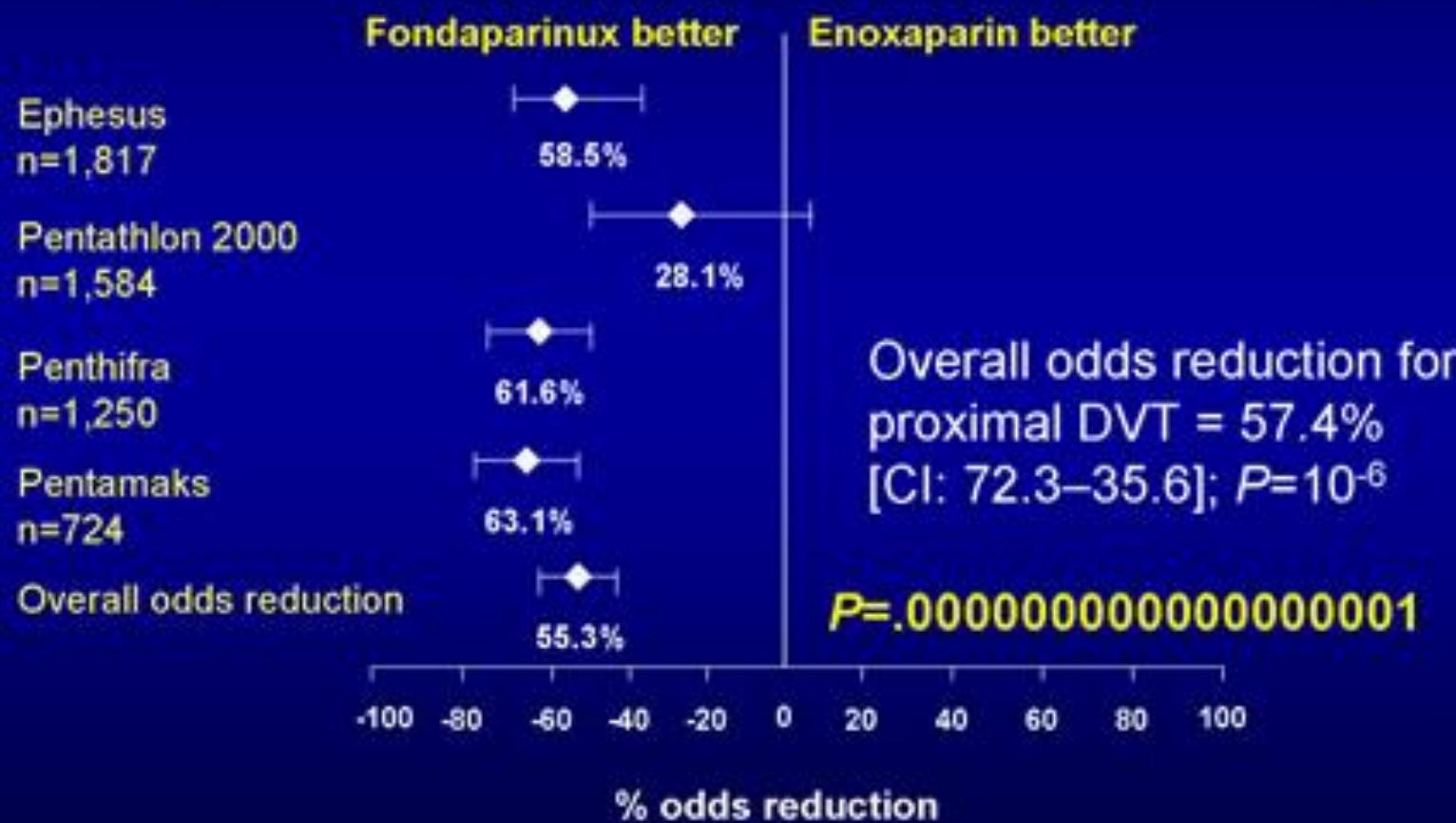


OASIS-5: Fondaparinux vs Enoxaparin

This hypothesis has been tested in trials of venous thrombosis where fondaparinux has been clearly shown to be superior to enoxaparin

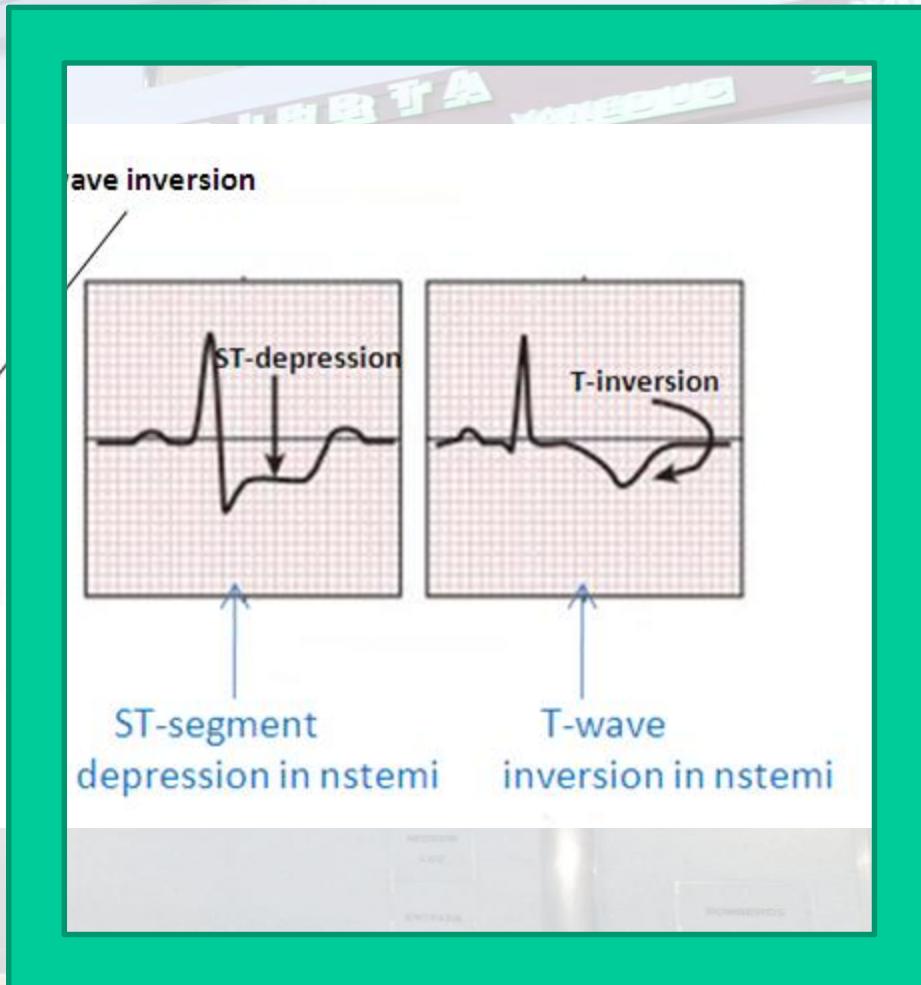
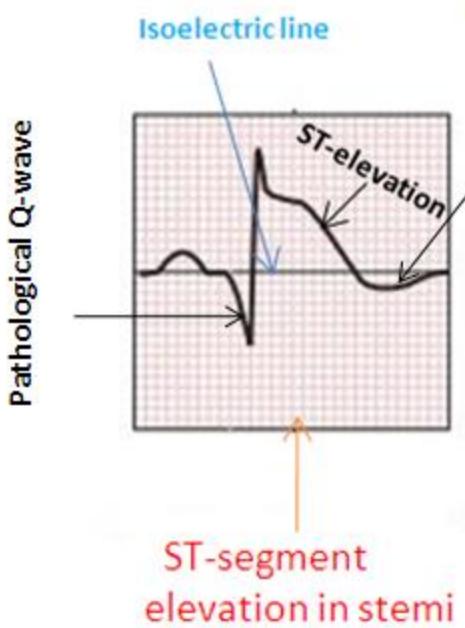
Fondaparinux reduced the risk of **venous thromboembolism by 55%** compared with enoxaparin

Overall efficacy of fondaparinux vs enoxaparin in VTE prevention: Meta-analysis

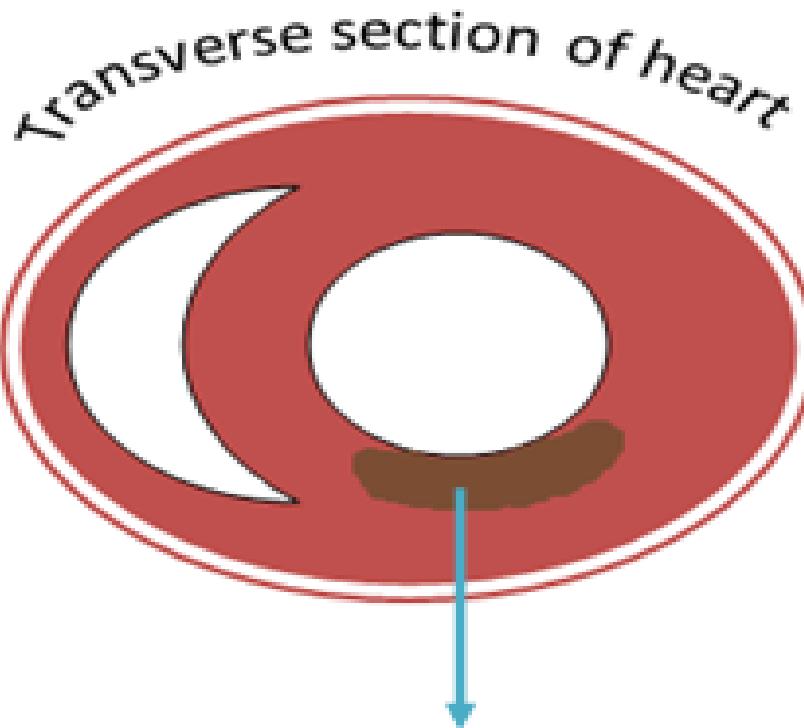


Anticoagulación en los síndromes coronarios agudos

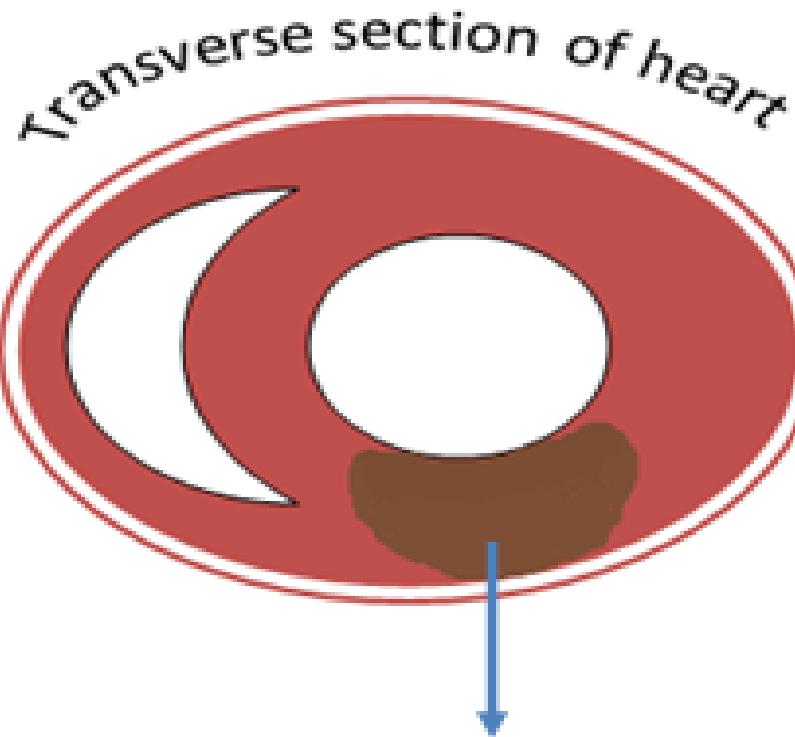




SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST



**Partial thickness damage
of heart muscle in nstemi**



**Full thickness damage
of heart muscle in stemi**

Todos los pacientes diagnosticados de SCA deben estar anticoagulados , además de anti agregados (clase: I/NE:A); esta combinación es la que mas ha demostrado disminuir la mortalidad en este grupo.

Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:1598–660.

Heparina sódica

Si se elige la estrategia invasiva: esta especialmente recomendada para el paciente al que se le va a realizar cateterismo, hasta conocer el resultado de este.

Tras el cateterismo: si el paciente debe operarse , se continua con la perfusión de heparina hasta 4 h antes

En los Pacientes en los que se ha elegido la estrategia farmacológica es preferible enoxaparina a heparinaNa₅₂ (clase: IIa/NE:B)_{1,2}.

Enoxaparina:dosisde1mg/kg por vía subcutánea (s.c.)cada 12 h.

En caso de insuficiencia renal ajustar dosis según ClCr.

En caso de ClCr inferior a 30ml/min, está contraindicado su empleo.

En personas de edad superiora 75 años se deben utilizar dosis menores(se recomienda 0,75mg/kg).

Amuprux®

Bivalirudina 250 mg

Injectable líofilitizado
Uso Intravenoso Exclusivo

Industria Argentina
Venta bajo receta

1 frasco ampolla



Bivalirudina

inhibidores directos de trombina.

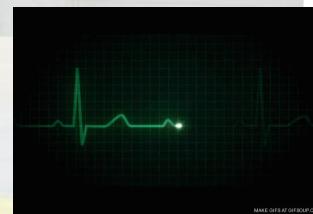
No recomendada solo en tratamiento farmacológico.

Si se elige la estrategia intervencionista , puede elegirse como tratamiento anticoagulante inicial previo a intervencionismo coronario como monoterapia₂(clase: I/NE:B).

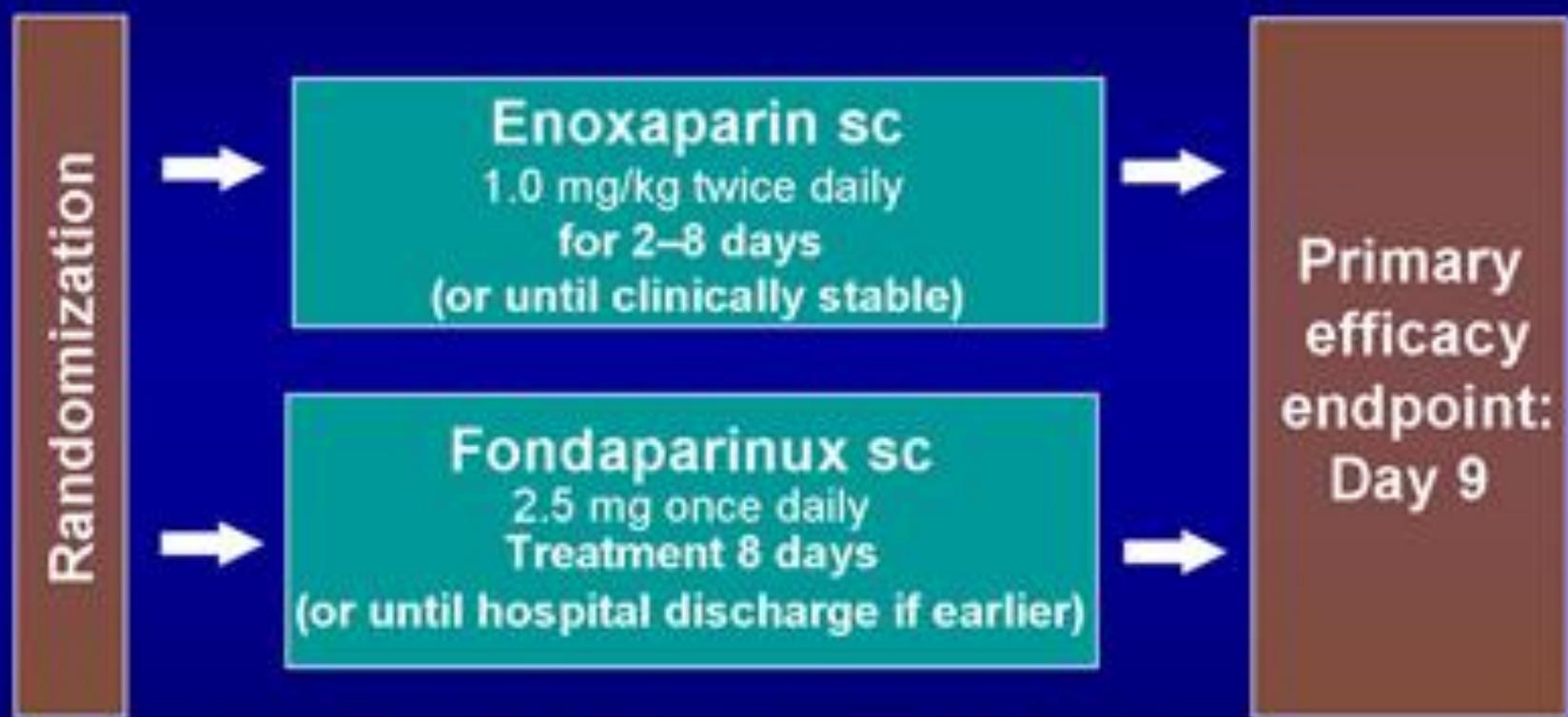
Si tras el cateterismo se indica angioplastia o stent, puede usarse en el momento de realizar la intervencion, en vez de IIb/IIIa,

SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST

Randomized to receive **fondaparinux** or **enoxaparin** with the primary endpoint being death, myocardial infarction (MI), and refractory ischemia for efficacy, and major bleeds for safety, with the balance of the two at 9 days, giving us a risk/benefit assessment.30 days and at 180 days.

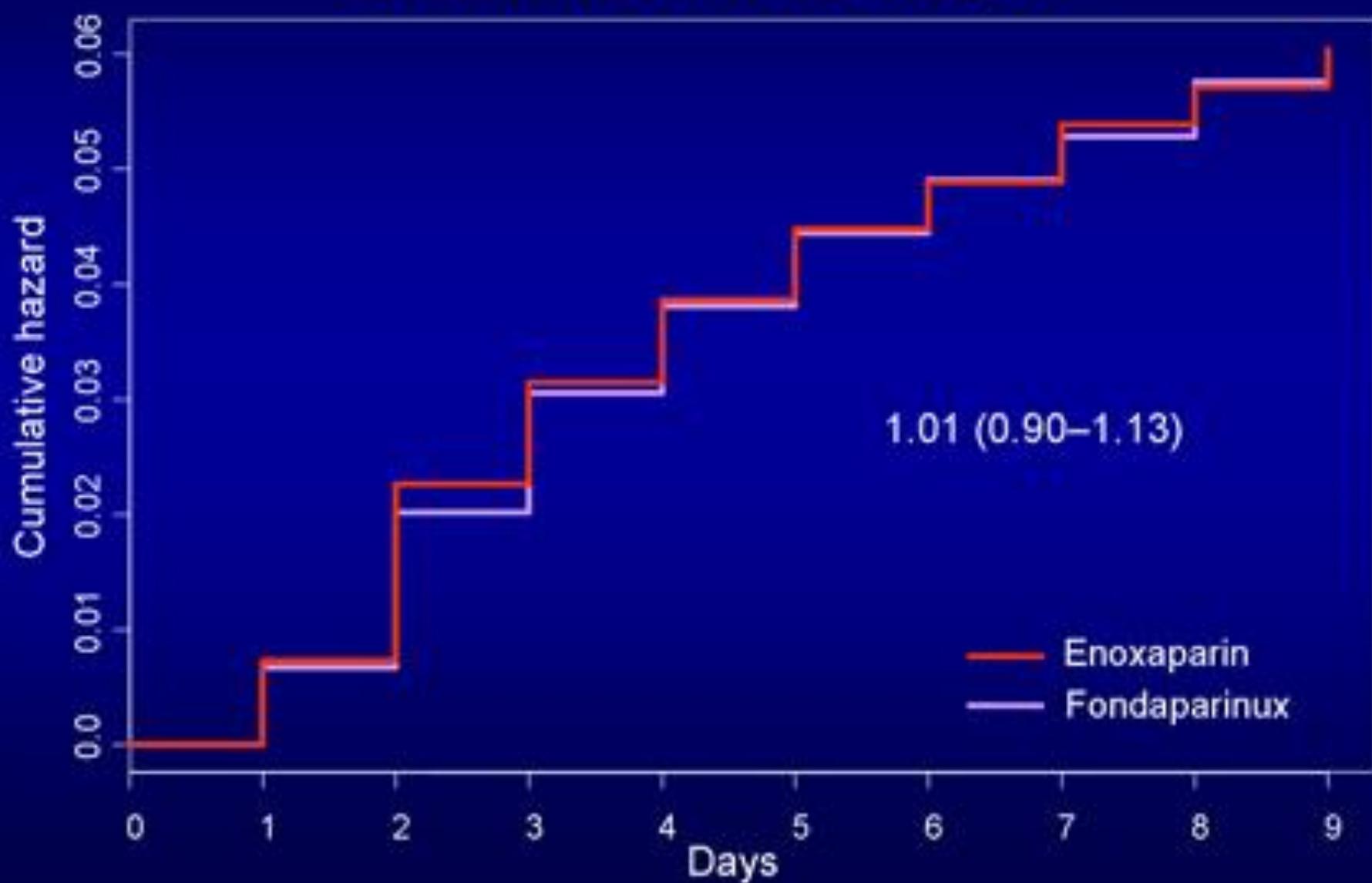


OASIS-5: Duration of treatment



In combination with standard medical therapy

Death/MI/RI at day 9



Conclusions

- Fondaparinux is “non-inferior” compared to enoxaparin at day 9
 - Substantially lower rates of important bleeds
 - Net benefit-risk balance clearly favors fondaparinux
- Bleeding increases the risk of death significantly
- At 1 month and 6 months there is a significant reduction in mortality with fondaparinux
- Strokes are significantly reduced by fondaparinux
 - Clear reduction in death, MI, and strokes
- Consistent results are observed in those undergoing PCI and in all other subgroups examined

Consenso

Anticoagulación en los SCASST



HBPM durante la internación u hasta 8 días.

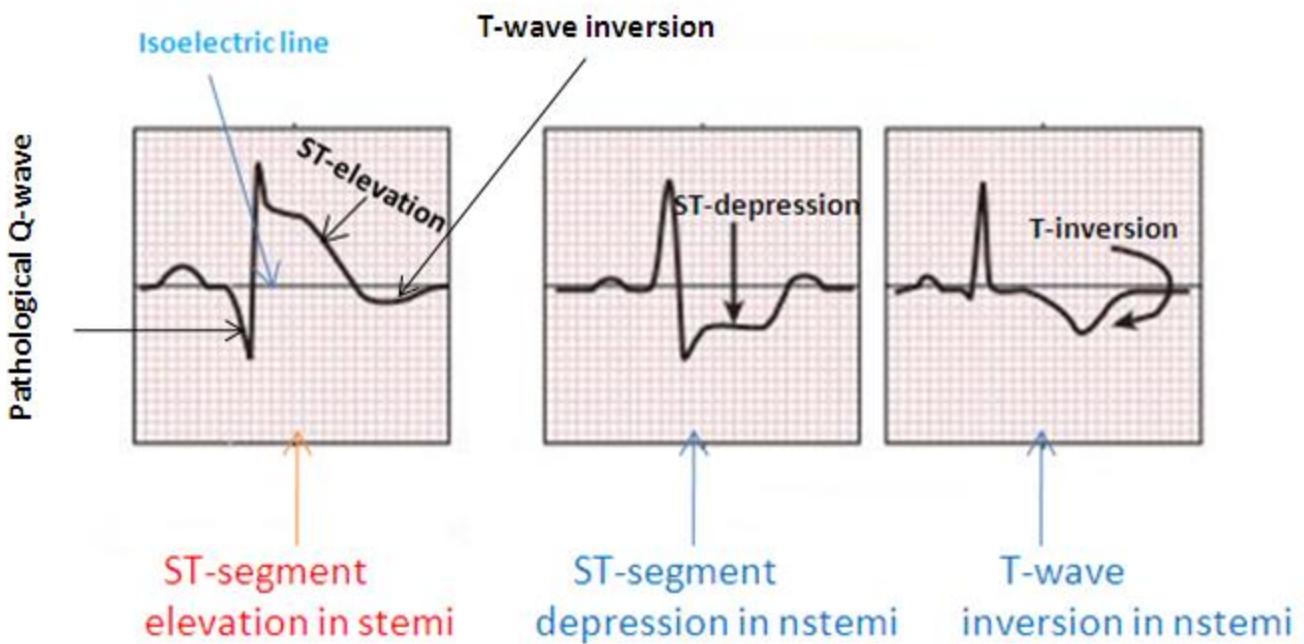
Si se dispone de enoxaparina, ésta es la de primera elección. **IA**

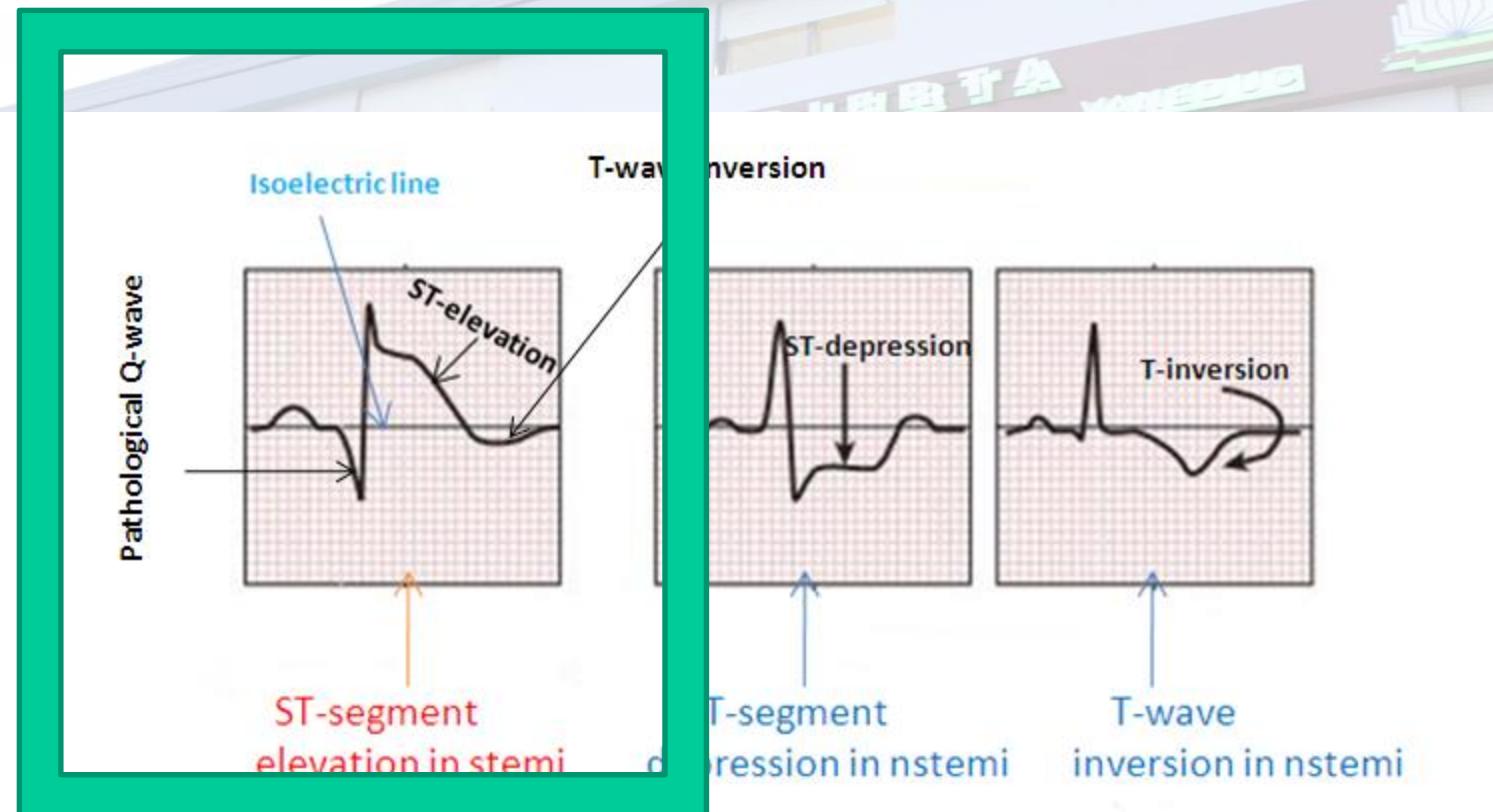
HNF endovenosa es indicada durante las primeras 48-72 hs deinternación manteniendo un KPTT de 50 a 75 seg. **IA**

Fondaparinux 2,5 mg/d en una única dosis sc será indicado hasta el alta hospitalaria u 8 días de internación **IA**

Conclusión

Aunque tanto la heparina Na como la HBPM, concretamente la enoxaparina , tienen una recomendación clase: I/ NE: A, se recomienda enoxaparina o fondaparina frente a heparina Na con una evidencia clase: IIa/NE:A, excepto si se ha de realizar cirugía de revascularización en las primeras 24 hs y en pacientes con insuficiencia renal grave.





Anticoagulación luego del SCACEST

Modified **Class IIa** Recommendation

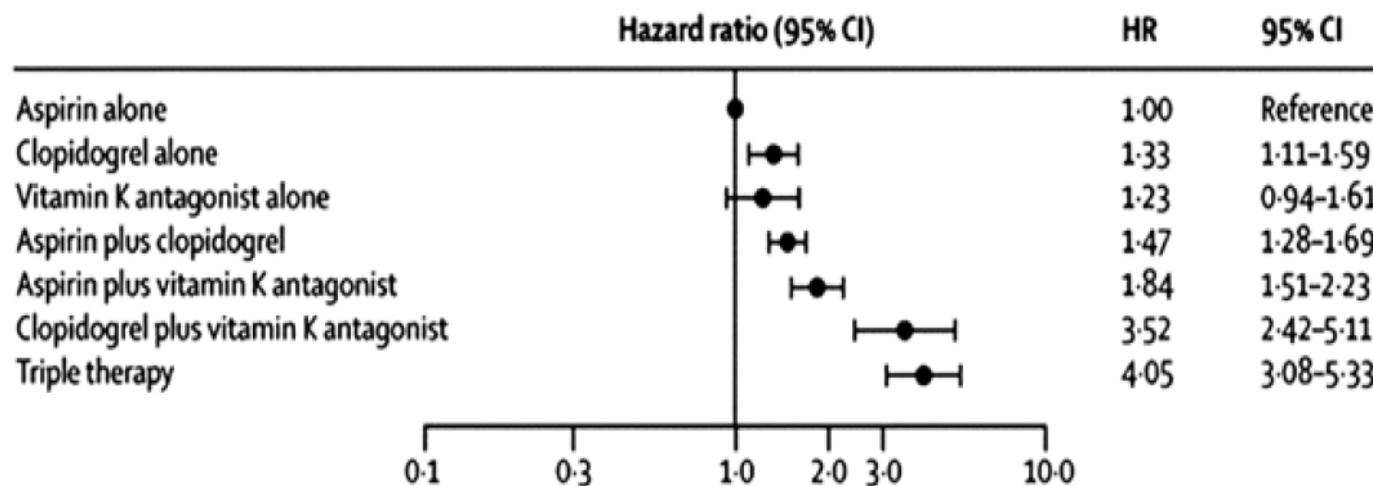
- It is **reasonable** for patients with STEMI who **do not undergo reperfusion therapy** to be treated with anticoagulant therapy (non-UFH regimen) **for the duration of the index hospitalization, up to 8 days** (*Level of Evidence: B*). Convenient strategies that can be used include those with LMWH (*Level of Evidence: C*) or fondaparinux (*Level of Evidence: B*) using the same dosing regimens as for patients who receive fibrinolytic therapy

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction :

e396

Circulation

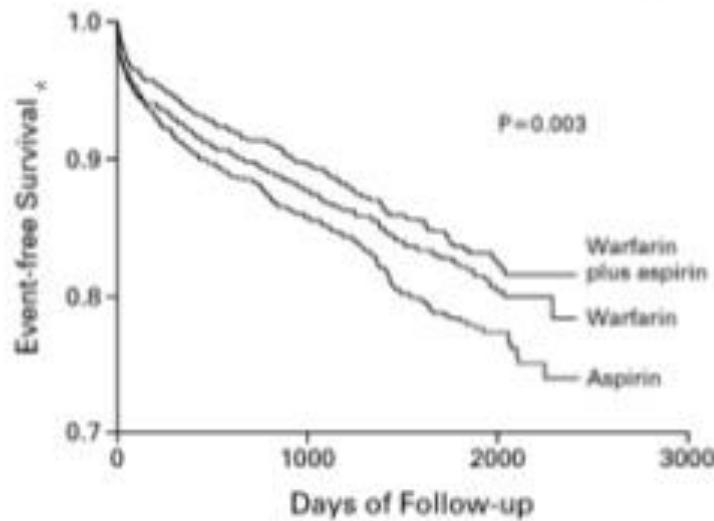
January 29, 2013



Warfarin Evidence: Secondary Prevention

Warfarin, Aspirin, or Both After Myocardial Infarction (WARIS II) Trial

3,630 patients following a myocardial infarction randomized to warfarin (INR 2.8-4.2), aspirin (160 mg daily) or warfarin (INR 2.0-2.5) plus aspirin (75 mg daily) for a mean of 4 years



Type of Bleeding	A (n)	W (n)	W + A (n)
Cerebral	1	5	3
GI	6	18	21
Other	1	7	4
Total	8	33	28
Rate**	0.62%	0.62%	0.17%

Warfarin plus aspirin reduces the rate of adverse events with a higher rate of major bleeding

*Composite of death, reinfarction, and stroke

** $p < 0.001$

A=Aspirin, W=Warfarin

Source: Hurten M et al. NEJM 2002;347:969-974

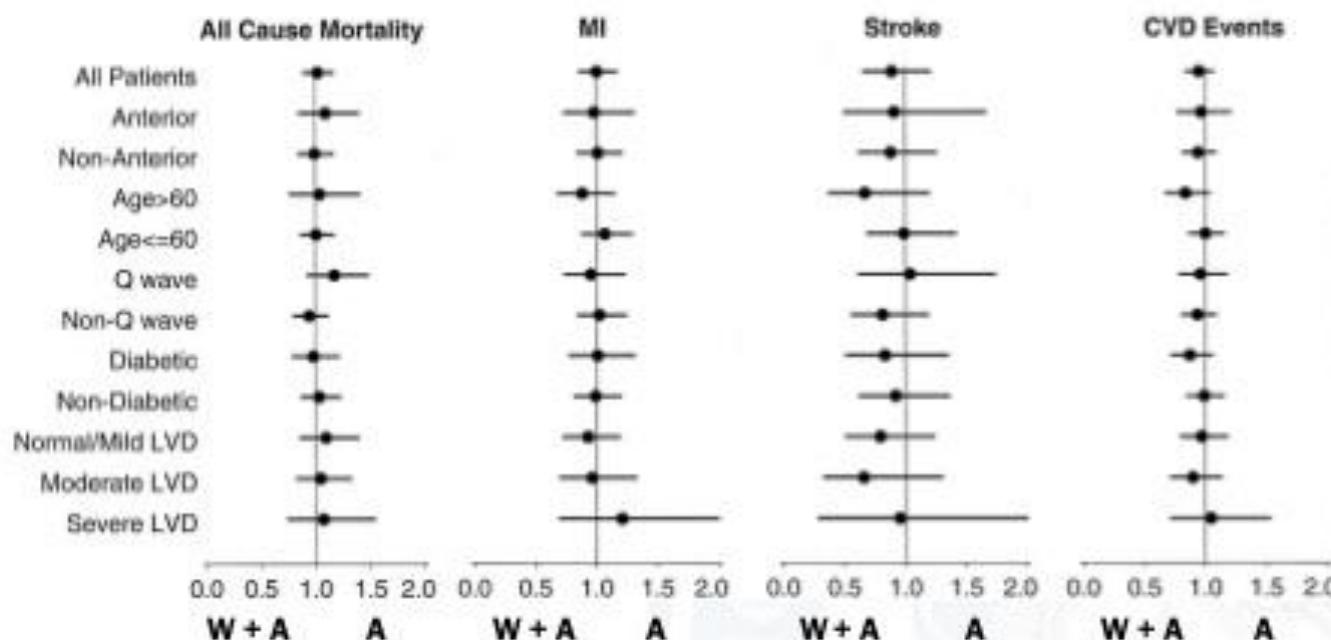


Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.

Warfarin Evidence: Secondary Prevention

Clinical Trial Comparing Combined Warfarin and Aspirin With Aspirin Alone in Survivors of Acute Myocardial Infarction (CHAMP)

5059 patients within 14 days of a myocardial infarction randomized to aspirin (162 mg daily) or warfarin (INR 1.5-2.5) plus aspirin (81 mg daily) for 2.7 years



Warfarin plus aspirin provides no greater benefit compared to treatment with aspirin alone



Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.

A=Aspirin, CVD=Cardiovascular disease, INR=International normalized ratio, MI=Myocardial infarction, W=Warfarin

Source: Fibre LD et al. Circulation 2002;105:557-563

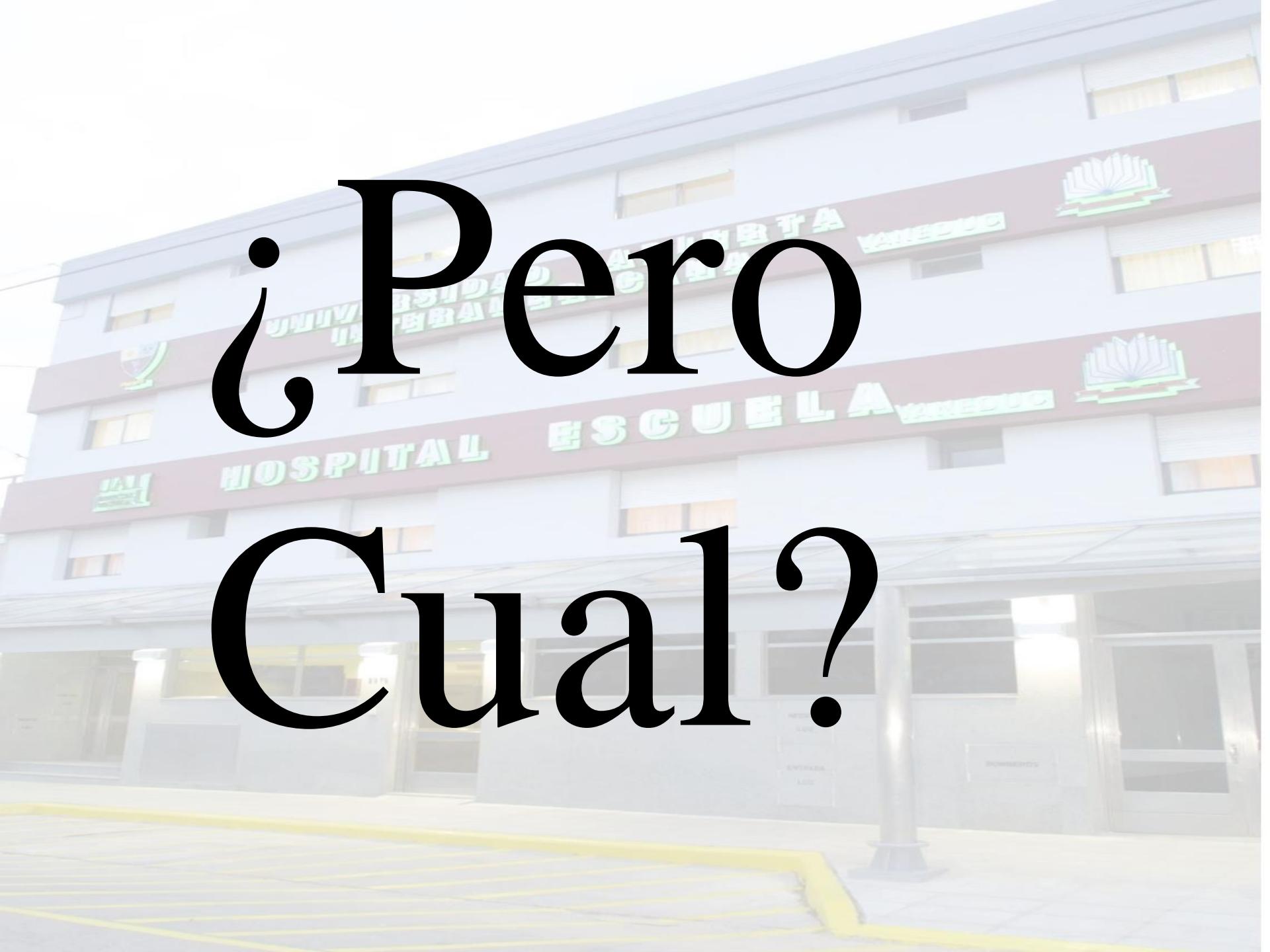


ASPIRINA		IA			
INVASIVA	CONSERVADORA				
Tratamiento Anticoagulante Enoxaparina HNF Bivalirudina (↑ Riesgo Hemorrag.)	IA IA IA IB	Tratamiento Anticoagulante Enoxaparina HNF Fondaparinux	IA IA IA IB		
Antiagregante Precateterismo Clopidogrel o Ticagrelor IIb/IIIa (Ang. Refractaria)	IA IB IC	Antiagregante Clopidogrel o Ticagrelor	IA IB		
Decisión en Cateterismo					
Angioplastia Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel IIb/IIIa (selectivo)	IB IB IB IB	CRM Continuar con AAS y heparina	IB	Tratamiento Medico Clopidogrel o Ticagrelor	IB IB

Anticoagulación luego de la trombolisis

- Patients undergoing reperfusion with fibrinolytics should receive **anticoagulant therapy for a minimum of 48 hours** and preferably for the duration of the index hospitalization, **up to 8 days** (regimens other than UFH are recommended if anticoagulant therapy is given for more than 48 hours because of the risk of heparin-induced thrombocytopenia with prolonged UFH treatment)
- Anticoagulants regimens with established efficacy include:
 - UFH
 - Enoxaparin
 - Fondaparinux

**¿Pero
Cuál?**



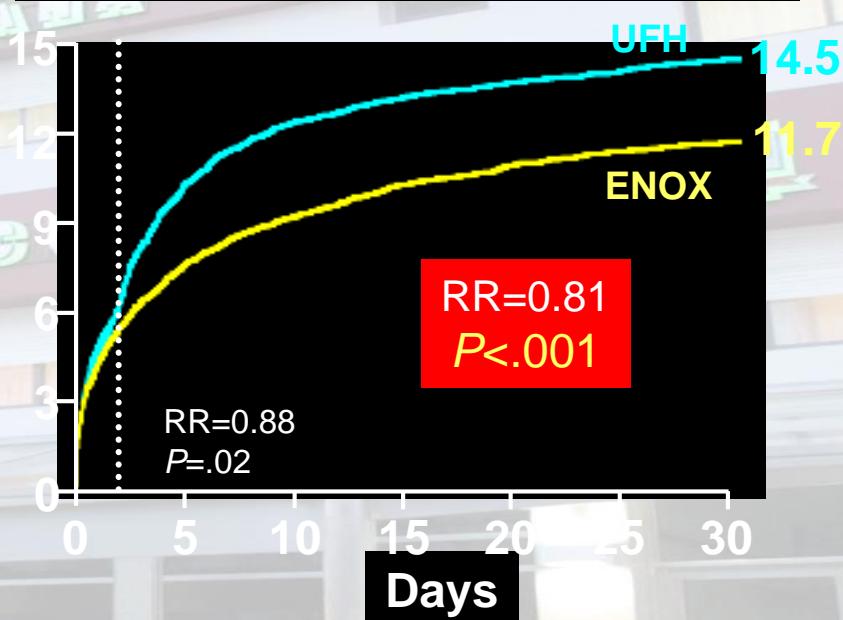
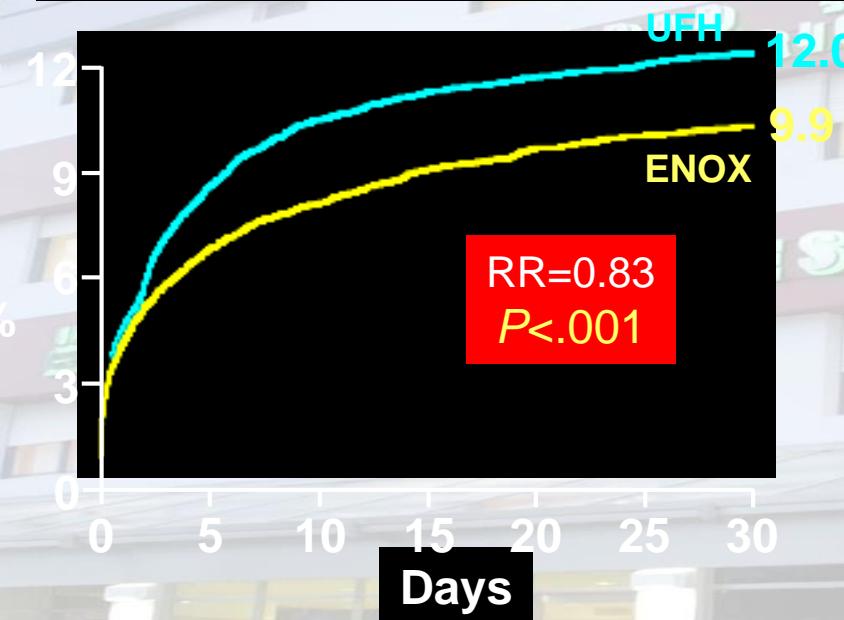
ExTRACT-TIMI 25

MI within 6 hours who were lytic eligible. Patients received one of the standard lytics (tenecteplase, tissue plasminogen activator, reteplase, or streptokinase) per the treating physician's choice. **All patients received aspirin.** In a double-blind, double-dummy fashion, patients also received either **enoxaparin** or **unfractionated heparin (UFH).** UFH was dosed according to the guidelines for weight-adjusted dosing and maximum levels.

Main Results From ExTRACT-TIMI 25

Primary End Point:
Death or nonfatal re-MI by 30 days

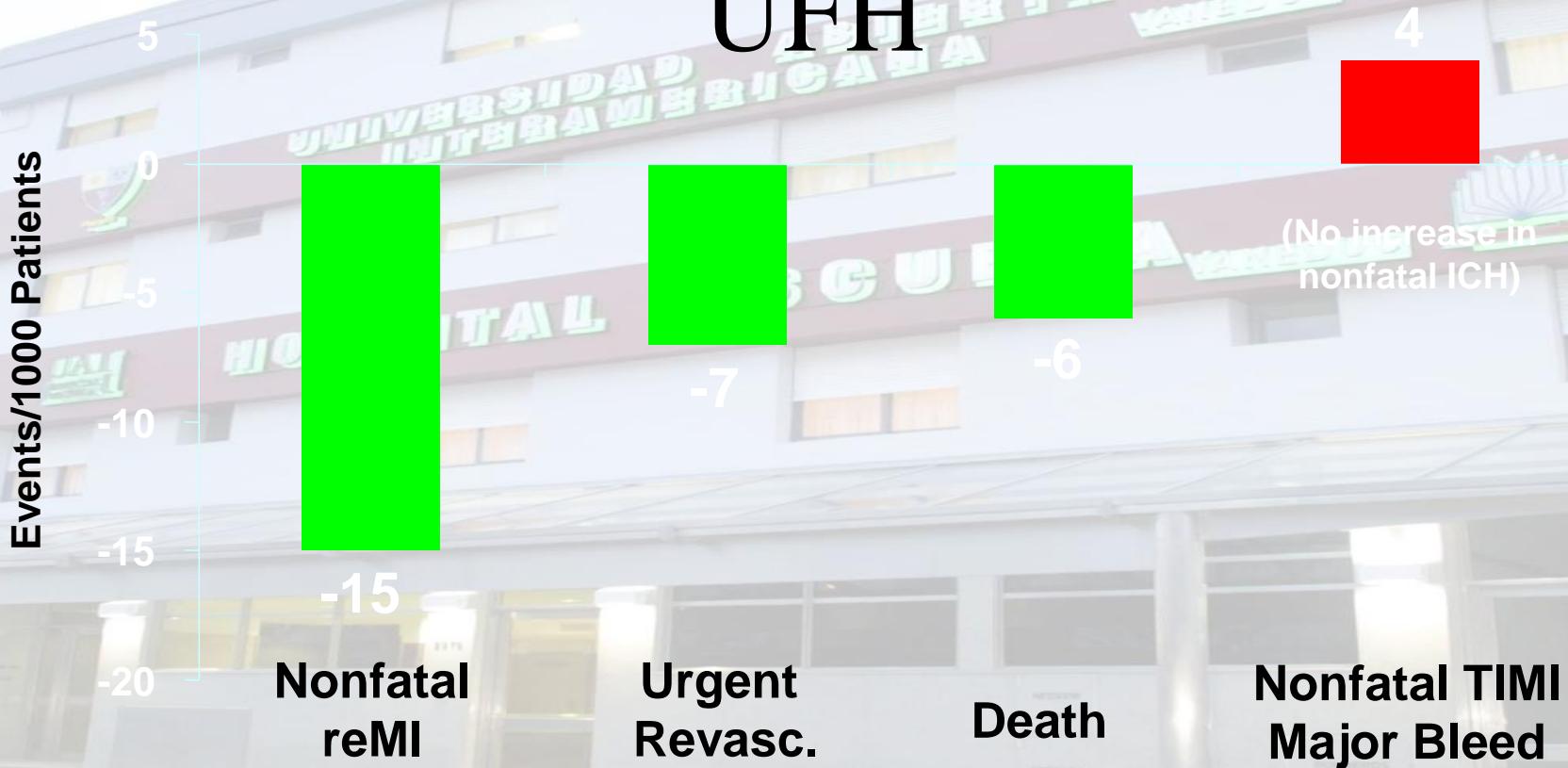
Main Secondary End Point:
Death, nonfatal re-MI, or urgent
revascularization by 30 days



- Major bleeding at 30 days: 1.4% with UFH vs 2.1% with enoxaparin ($P<.001$)
- ICH: 0.7% for UFH vs 0.8% for enoxaparin ($P=.14$)

Adapted with permission from Antman EM, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:1477-1488.

ExTRACT-TIMI 25: For Every 1000 Patients Treated With Enoxaparin vs UFH



Antman EM, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:1477-1488.

Adapted with permission from clinicaltrialresults.org.

Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007 Sep;5(5):851-7.

ExTRACT-TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis.

Enoxaparin is an appropriate choice for adjunctive therapy with fibrinolysis in patients with STEMI.

*Anticoagulación
post infarto sin
fibrinolíticos*

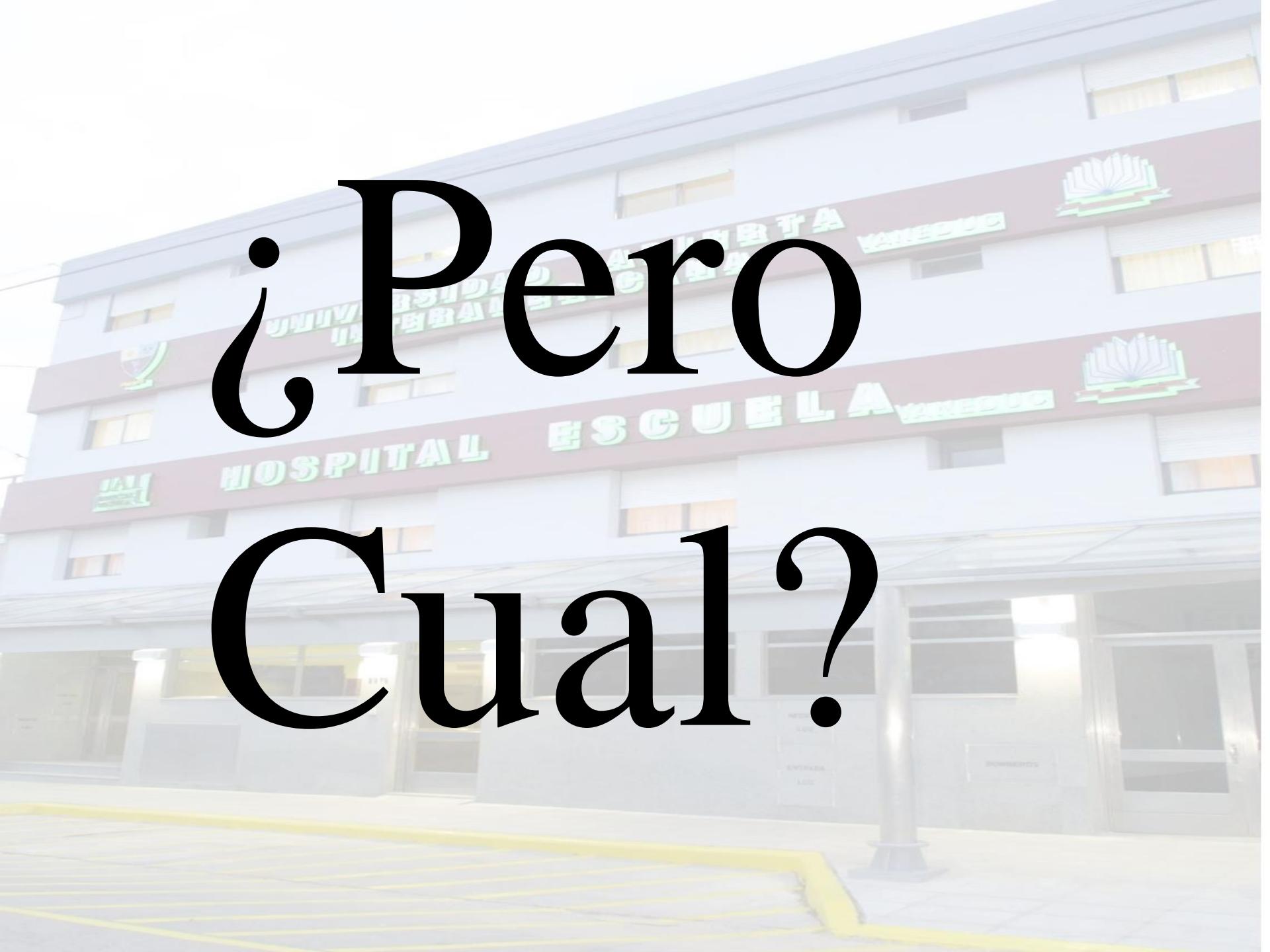


Anticoagulación luego del SCACEST

Modified **Class IIa** Recommendation

- It is **reasonable** for patients with STEMI who **do not undergo reperfusion therapy** to be treated with anticoagulant therapy (non-UFH regimen) **for the duration of the index hospitalization, up to 8 days** (*Level of Evidence: B*). Convenient strategies that can be used include those with LMWH (*Level of Evidence: C*) or fondaparinux (*Level of Evidence: B*) using the same dosing regimens as for patients who receive fibrinolytic therapy

**¿Pero
Cuál?**



OASIS-6 Trial: Study Design

**12,092 patients presenting with STEMI within 24 hours of symptom onset
(shortened to 12 hours of symptom onset midway through trial)**

Randomized. Blinded. Factorial.

28% female; mean age, 62 years; mean follow-up, 3-6 months

Stratum 1 (No UFH)
n=5658

Stratum 2 (UFH)
n=6434

Fondaparinux
n=2823

2.5 mg/day for up to 8 days or hospital discharge

Placebo
n=2835

Fondaparinux
n=3213

2.5 mg/day for up to 8 days or hospital discharge

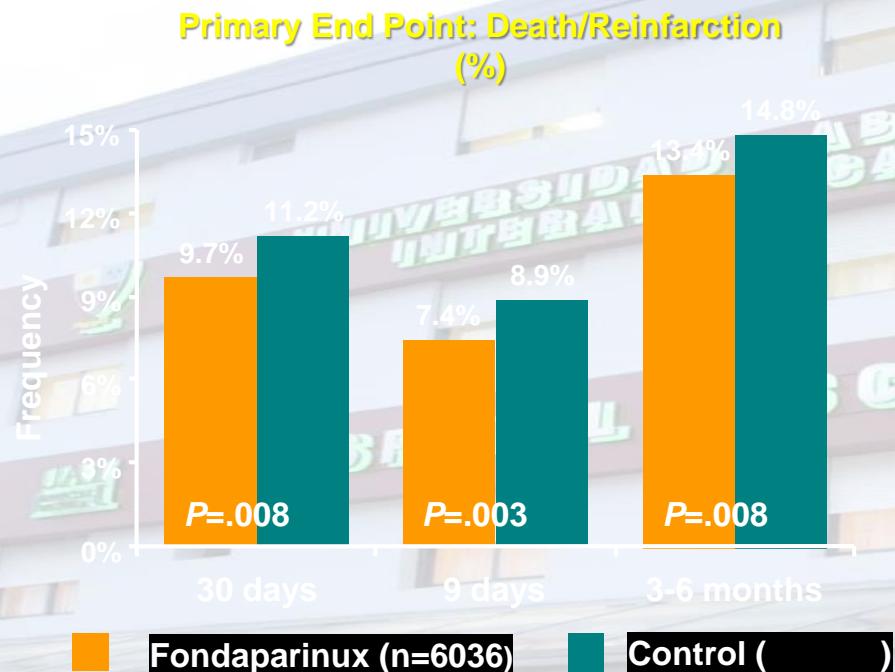
UFH
n=3221

- Primary end point: composite of death or reinfarction at 30 days
- Secondary end point: composite of death or reinfarction at 9 days and at final follow-up

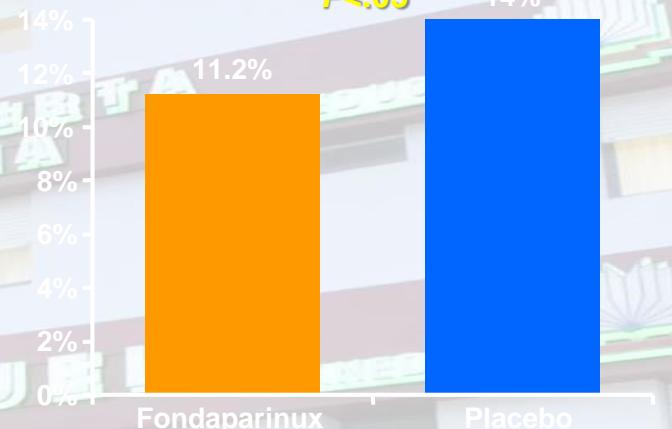
Yusuf S, et al. JAMA. 2006;295:1519-1530.

Adapted with permission from www.clinicaltrialresults.org.

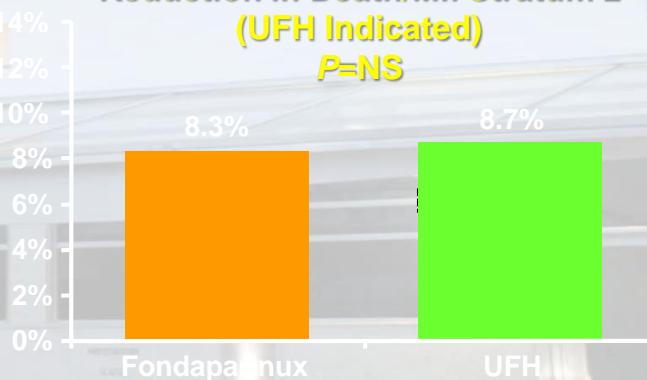
OASIS-6 Trial: Results



**Reduction in Death/MI at 30 days:
Stratum 1 (No UFH Indicated)
 $P<.05$**



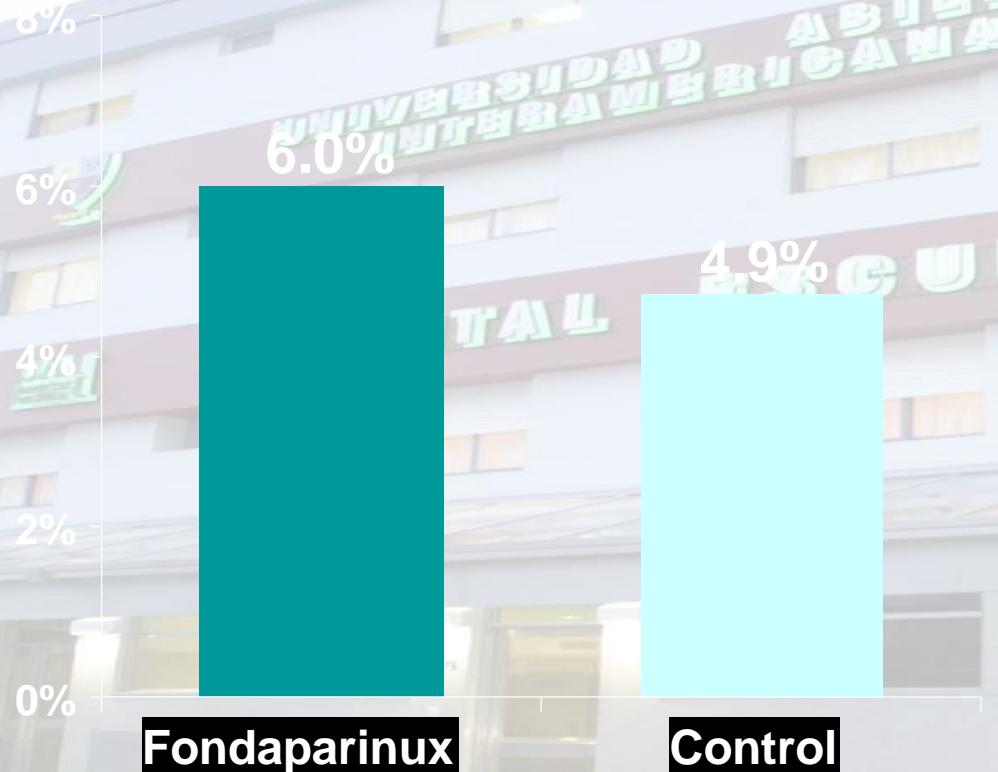
**Reduction in Death/MI: Stratum 2
(UFH Indicated)
 $P=NS$**



Severe Bleeding at 9 Days	Fonda-	Placebo/U FH	HR	P
All cases	1.0%	1.3%	0.77	.13
Stratum 1 vs placebo	1.0%	1.6%	0.63	.06
Stratum 2 vs UFH	1.1%	1.1%	0.95	.82

Yusuf S, et al. JAMA.
2006;295:1519-1530.
Adapted with permission
from clinicaltrialresults.org.

OASIS-6: PCI Substudy at 30 Days

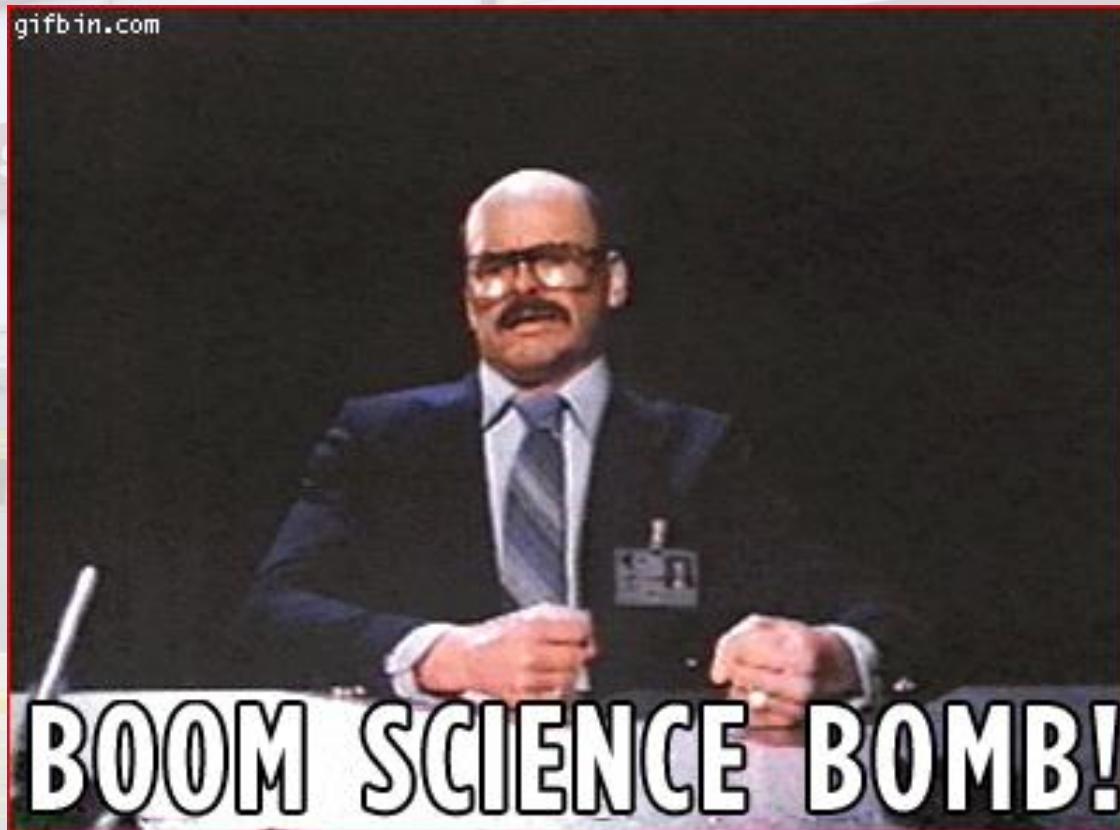


- Guiding catheter thrombosis in the primary PCI cohort occurred more often with fondaparinux compared with control ($n=22$ vs $n=0$, $P<.001$)

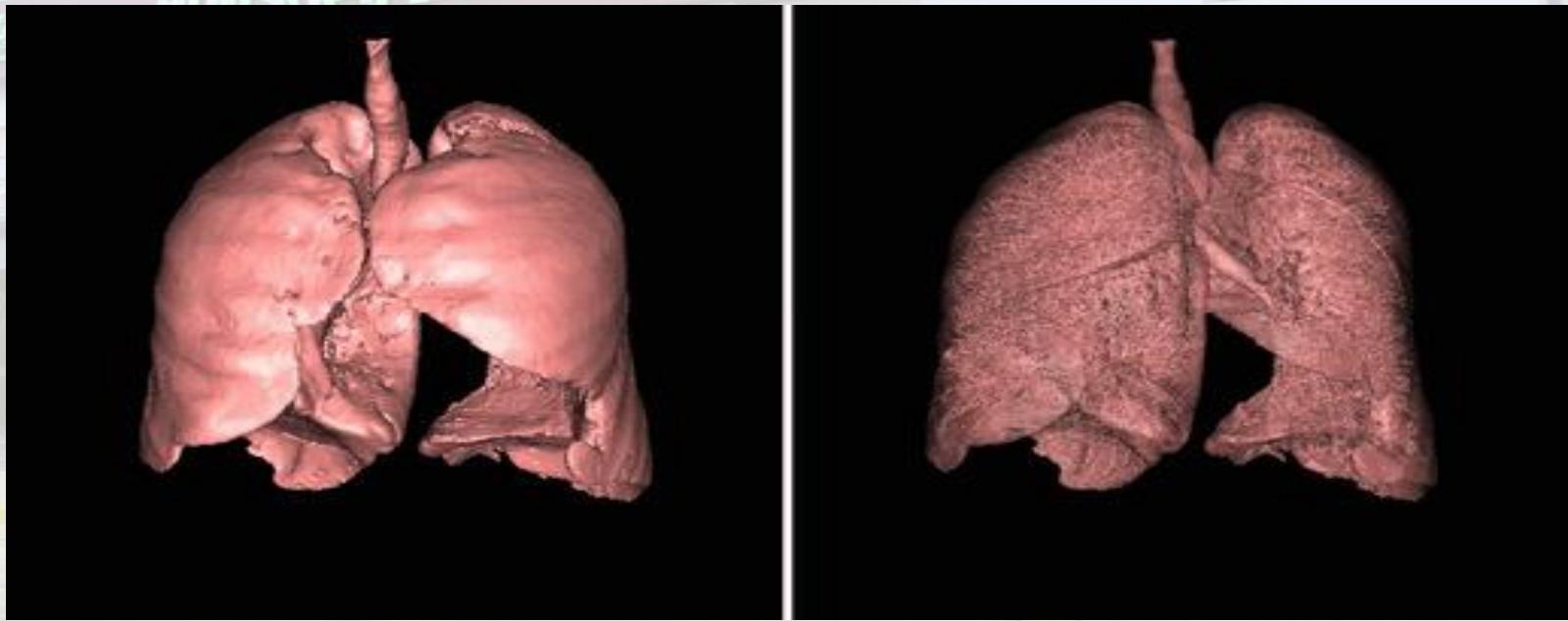
Yusuf S, et al. JAMA. 2006;295:1519-1530.
Adapted with permission from www.clinicaltrialresults.org.

**Fondaparinux
pero con mas
trombosis de
catéter post atc**

Demasiada ciencia... 5 minutos para café



ANTICOAGULACIÓN EN HIPERTENSIÓN PULMONAR



Polymime research and developement
Project Ref # SPL001



www.polymime.com | copyright 2011 Polymime Research Developement Ltd.
MAKE GIFS AT GFSOUP.COM

General measures and
supportive therapy

Expert Referral (I-C)

Diuretics (I-C)

Oxygen* (I-C)

Oral anticoagulants:

IPAH, heritable PAH and P

due to anorexigens (IIa-C)

APAH (IIb-C)

Digoxin (IIb-C)

Polymime research and developement
Project Ref # SPL001

www.polymime.com | copyright 2011 Polymime Research Developement Ltd.
MAKE GIFS AT GFSOUP.COM

LA ANTICAGULACIÓN ORAL SE ASOCIÓ CON
UNA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD
EN REGISTROS RETROSPECTIVOS

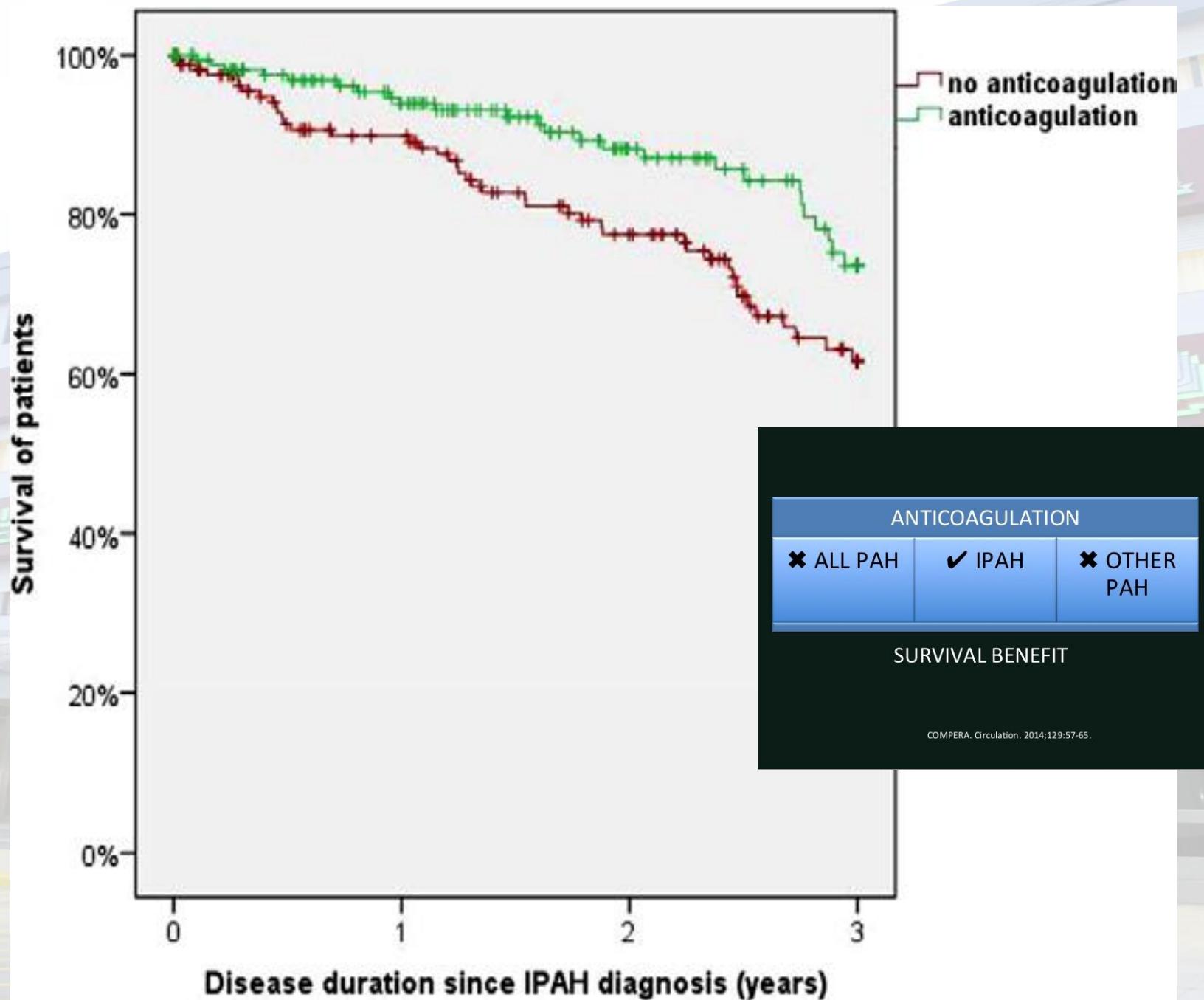
Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension

Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)

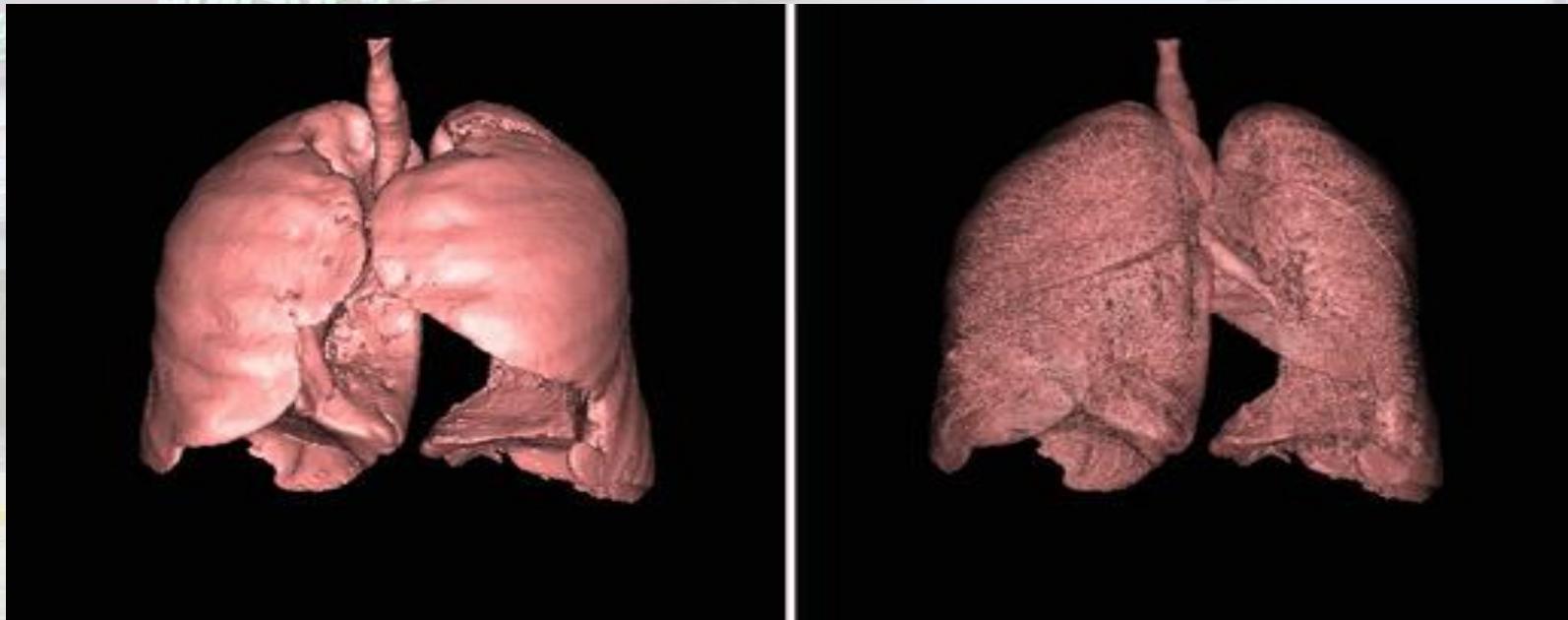
Circulation. 2014 Jan 7;129(1):57-65.

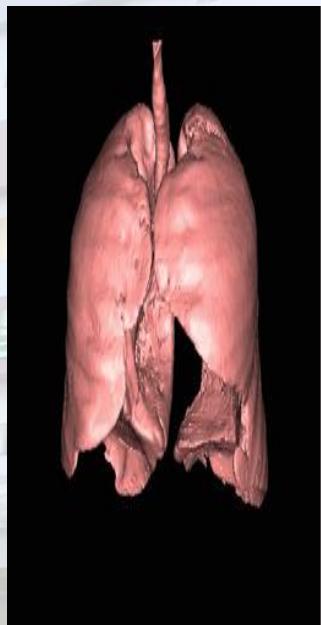
Anticoagulation Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

- Idiopathic PAH
 - Improved survival reported with oral anticoagulation in iPAH¹.
 - *In situ* microscopic thrombosis documented in patients with iPAH
 - RV failure and venous stasis increases risk of pulmonary thromboembolism
 - Recommended target INR 1.5-2.5 but varies from center to center
- PAH associated with other diseases - controversial
 - Consider risk/benefit ratio
 - Scleroderma – risk of increased GI bleeding higher
 - Consider if right ventricle is enlarged and systolic dysfunction present



ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR





EMBOLISMO PULMONAR MASIVO

INTRODUCCIÓN

Oclusión superior al 50 % del lecho vascular pulmonar.

PMAP > de 30 mmHg. Disf. VD

Shock obstructivo.

Mortalidad:

10 % en 1 hr.

50 % en las 2 prim. Hs.

85 % en las 6 prim. Hs.

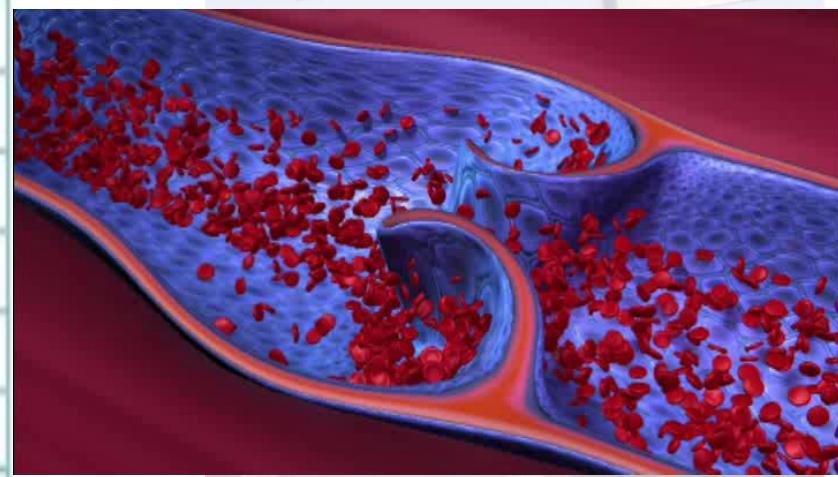
Ecocardiograma, gammagrafía perfusoria y Venografía confirman el Dx.

CRITERIOS DE WELLS: PROBABILIDAD DE EMBOLISMO PULMONAR

CRITERIO	PUNTOS
Sospecha de TVP	3
Cualquier otro diagnóstico es menos probable que TEP	3
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1.5
Inmovilización o cirugía las cuatro semanas previas	1.5
TEP o TVP previos	1.5
Hemoptisis	1
Neoplasia en tratamiento, tratada los seis meses previos o paliativo.	1

TVP: Trombosis venosa profunda, TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Riesgo	Puntuación	Probabilidad de TEP (%)
Bajo	< 2 puntos	3.6
Moderado	2 - 6 puntos	20.5
Severo	> 6 puntos	66.7



TROMBOEMBOLISMO PULMONAR TRATAMIENTO

➤ AGENTES ANTICOAGULANTES

Efecto profiláctico: interrumpen la progresión del proceso trombótico.

➤ AGENTES TROMBOLITICOS

Efecto terapéutico: disuelven el trombo.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

➤ HEPARINA NO FRACCIONADA:

- Sódica
- Cálcica

➤ HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM):

- Enoxaparina
- Nadroparina

➤ ANTICOAGULANTES ORALES:

- Warfarina

Initial Treatment

Unfractionated heparin
Low-molecular-weight heparin
Fondaparinux
Thrombolysis
Percutaneous mechanical embolectomy
Surgery
Vitamin K antagonists

Long-Term Treatment

Vitamin K antagonists
(INR target, 2.0–3.0)

Extended Treatment

Vitamin K antagonists
(INR target, 2.0–3.0 or 1.5–1.9)

≥ 5 Days

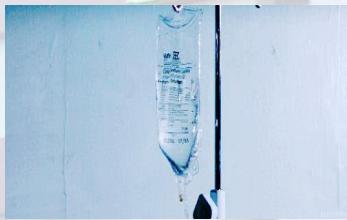
≥ 3 Mo

Indefinite

GUIAS PARA ANTICOAGULACION

- DIAGNOSTICO DE TEP CONFIRMADO
 - Administrar nuevo bolo de H. sódica 80 UI/kg i/v.
 - Comenzar mantenimiento con BIC 18 UI/kg/hora (1000-1300 UI/hora).
 - Solicitar KPTT a las 6 hrs.
 - Realizar ajustes según nomograma para mantener el KPTT entre 1,5 y 2 veces el valor inicial (corresponde a niveles terapéuticos de heparina plasmática 0,2-0,4 UI/ml).

La HEPARINA NO FRACCIONADA
disminuye fenómenos de retrombosis
al inhibir la trombina circulante, pero no actúa
sobre la trombina ligada al trombo; impide la
agregación plaquetaria y de la fibrina ligada al
trombo, con lo que se evita su crecimiento y permite
que la fibrinólisis endógena
actúe *in vivo*



La dosis se ajusta al peso del paciente, de 80 U/kg como bolo inicial, y continúa con una infusión a razón de 18 U/kg/h. La dosis debe modificarse de acuerdo con el tiempo parcial de tromboplastina (TPT); el objetivo es mantener entre 1.5 y 2.5 veces el control. El monitoreo del TPT debe realizarse cada 4-6 horas,

KPTT (s)	DOSIS HEPARINA
< 35	Bolo 80 UI/kg y aumentar infusión en 4 UI/kg/h
35-45	Bolo 40 UI/kg y aumentar infusión en 2 UI/kg/h
46-70	Sin cambios
71-90	Disminuir infusión en 2 UI/kg/h
> 90	Detener la infusión 1 hora y luego reducir la infusión en 3 UI/kg/h

TRATAMIENTO CON HEPARINA CÁLCICA

- Comenzar con bolo de H. sódica de 5.000 UI i/v.
- Continuar con 250 UI/kg (17.500 UI) de H. cálcica s/c cada 12 hrs.
- Ajustar dosis según KPTT (nomograma) para lograr niveles correspondientes de heparina plasmática en rango terapéutico en la hora previa a la siguiente dosis ($> 0,2$ UI/ml).

TRATAMIENTO CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

➤ VENTAJAS

- Excelente biodisponibilidad.
- Mayor vida media plasmática.
- Efectiva en dosis calculada según peso.
- Sin necesidad de controles de laboratorio.
- Tasas de sangrado comparables o menores que con HNF.
- Menor trombocitopenia.
- Mejor relación costo/beneficio.

TRATAMIENTO CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

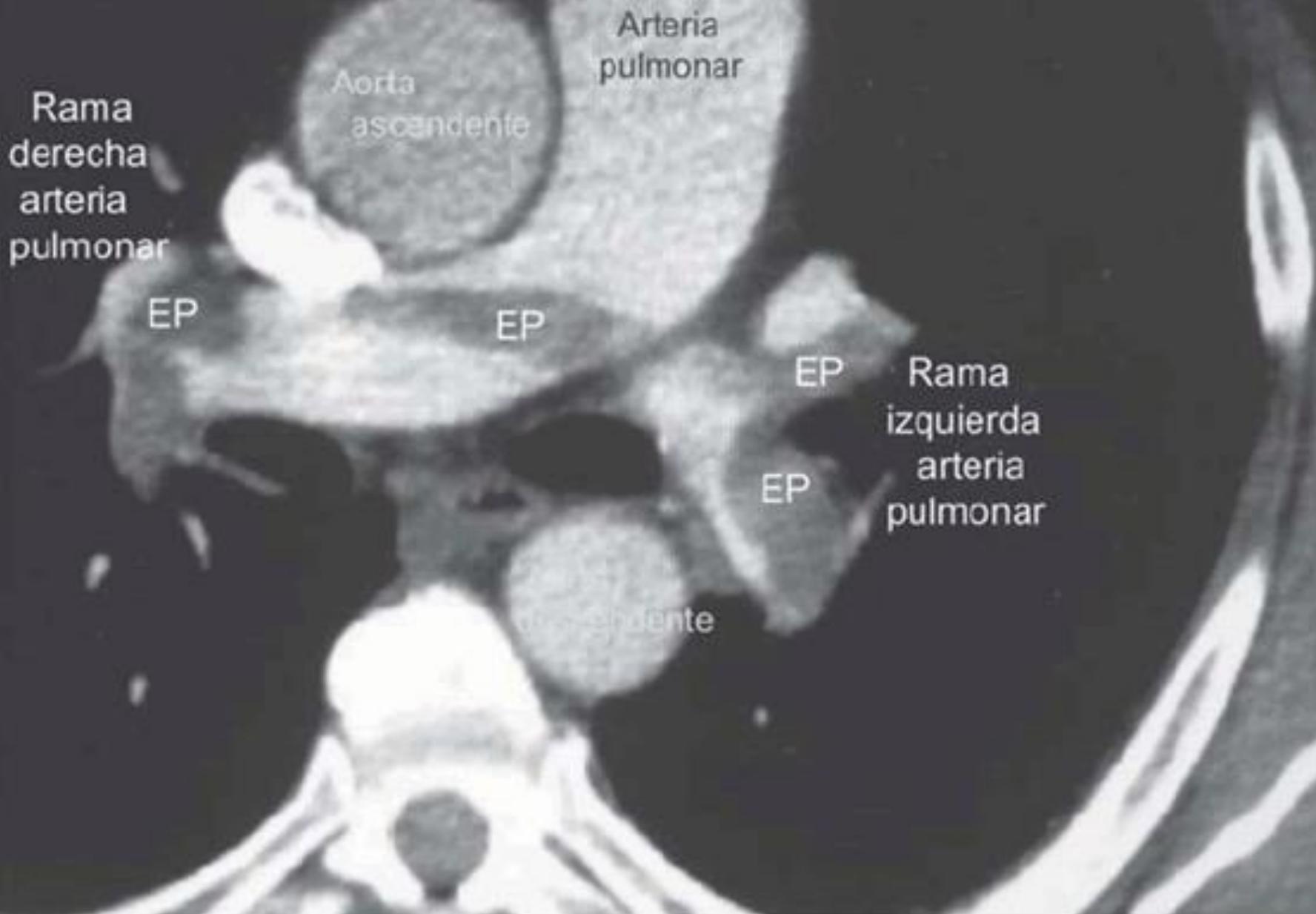
- DIAGNOSTICO DE TEP CONFIRMADO
- Administrar enoxaparina 1 mg/kg subcutáneo cada 12 hrs.
- Comenzar el día 1º con warfarina 5 mg/día y ajustar según INR.
- Valorar recuento plaquetario entre el día 3 y 5.
- Detener HBPM luego de 4-5 días de terapia combinada con INR > 2 durante 2 días consecutivos.

**Rev. argent. cardiol. v.76 n.4 Ciudad Autónoma de
Buenos Aires jul./ago. 2008**

Embolia de pulmón confirmada por angiotomografía de tórax

**Ricardo Levin, Marcela Degrange, Rafael
Porcile**

Departamento de Cardiología, Universidad
Abierta Interamericana
Grupo DIR (Docencia e Investigación en
Recuperación), Buenos Aires. Argentina

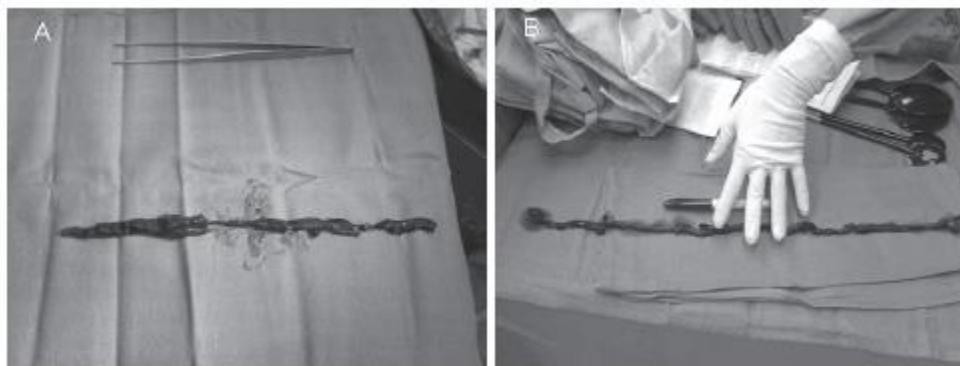


Embolectomía quirúrgica en la embolia pulmonar masiva

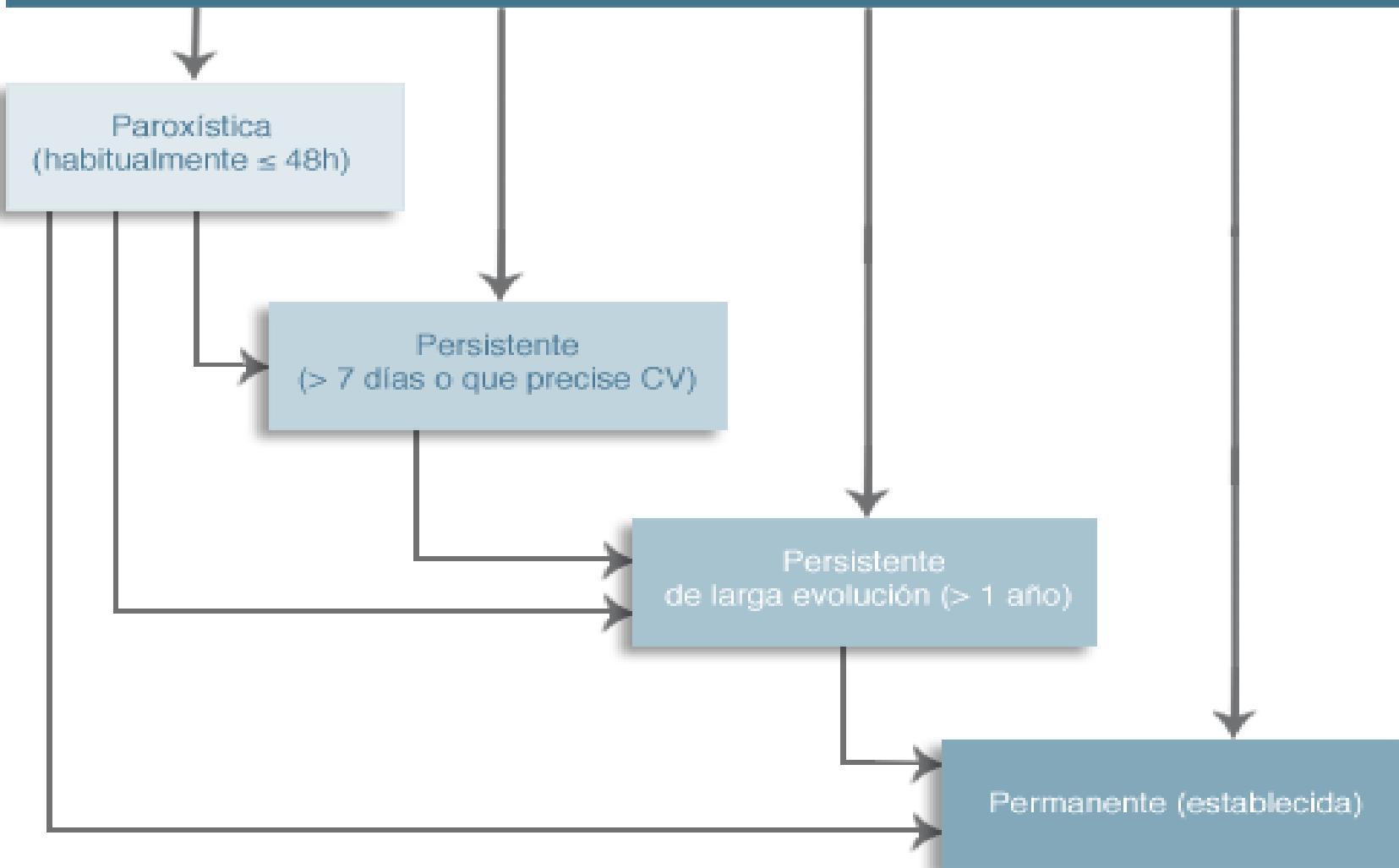
**Ricardo L. Levin^{MTSAC 1, 2 ,3}, Marcela A.
Degrange^{MTSAC, 1, 3}, Rafael Porcile^{MTSAC}**

Rev. argent. cardiol. v.77 n.6 Ciudad Autónoma de Buenos Aires nov./dic. 2009

En este sentido, la embolectomía quirúrgica puede resultar un tratamiento efectivo de la EPM, siempre que una estrategia contra reloj para su diagnóstico, caracterización y tratamiento resulte apropiadamente desarrollada. Casos como el presentado demuestran que ello es posible.



Diagnóstico de primer episodio de fibrilación auricular



Diferentes tipos de FA. FA = fibrilación auricular; CV = cardioversión. La progresión de la arritmia suele evolucionar desde su fase paroxística (autolimitada, habitualmente en < 48 h) hasta la fase de persistente de larga evolución (cuando dura más de 1 año) y finalmente, a la fase de FA permanente (establecida). El debut de FA puede representar el primero de una serie de episodios recurrentes o bien, que se trate de una FA permanente.

Esquema simplificado de definiciones de la fibrilación auricular

FA Auricular paroxística

- FA que termina de forma espontánea o con la intervención dentro de los 7 días de la aparición.
- Los episodios pueden repetirse con frecuencia variable.

FA Persistente

- FA continua que se sustenta > 7 días.

FA Permanente

- FA continua de > 12 meses de duración.
- FA Permanente se utiliza cuando se ha producido una decisión conjunta por el paciente y el médico a cesar nuevos intentos para restaurar y / o mantener el ritmo sinusal.
- Aceptación de FA representa una actitud terapéutica por parte del paciente y el clínico en lugar de un atributo fisiopatológico inherente de la FA.
- La aceptación de la FA puede cambiar a medida que los síntomas, la eficacia de las intervenciones terapéuticas, y el paciente y las preferencias clínico evolucionan.

FA Permanente

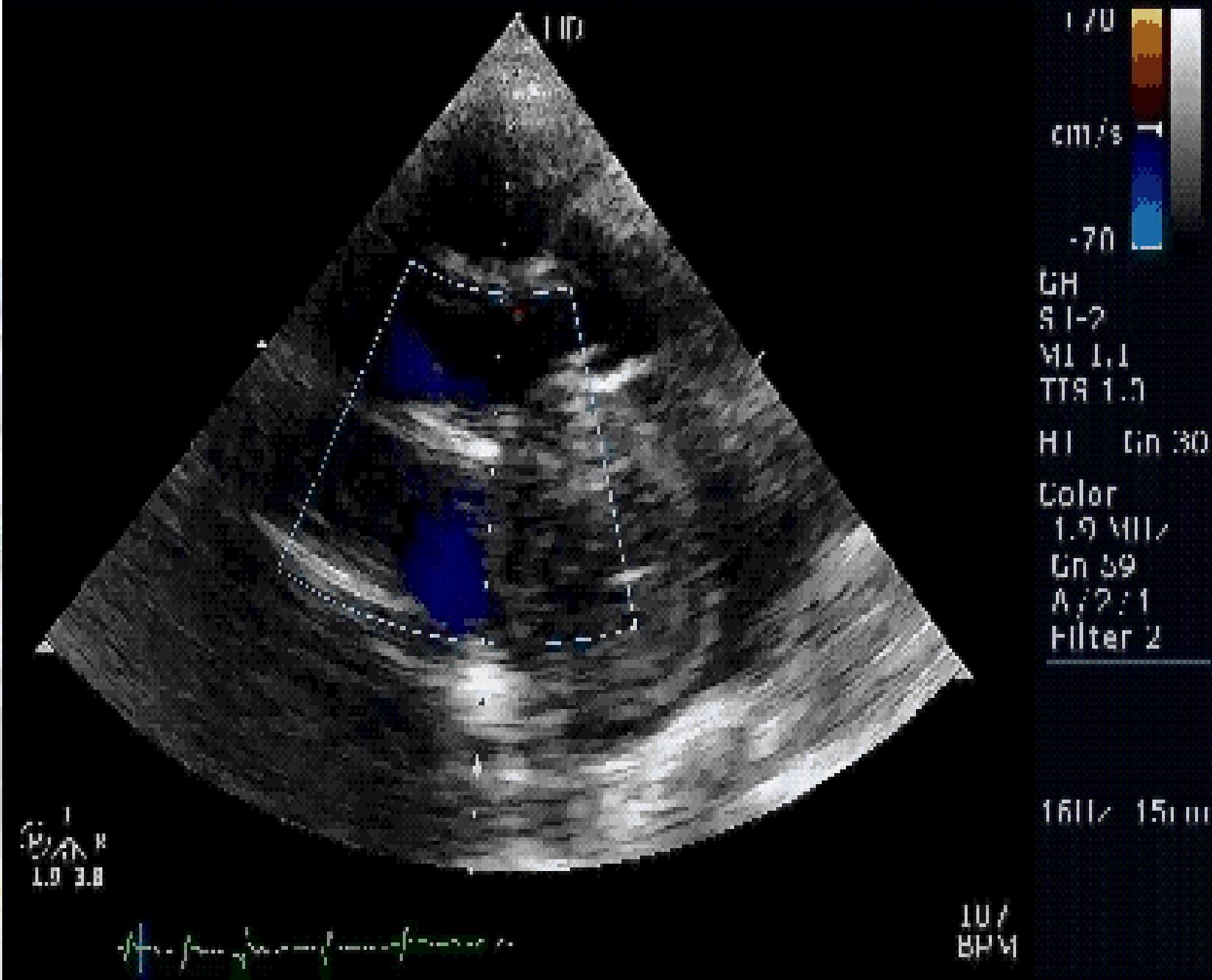
FA No valvular

- FA en ausencia de estenosis mitral reumática, una válvula cardíaca mecánica o bioprótesis o reparación de la válvula mitral.

Escala EHRA (European Heart Rhythm Association) para la evaluación de síntomas relacionados con la fibrilación auricular

Clasificación sintomática

EHRA I	Sin síntomas.
EHRA II	Síntomas mínimos sin afectación de las actividades habituales de la vida diaria.
EHRA III	Síntomas moderados con afectación de las actividades habituales de la vida diaria.
EHRA IV	Síntomas severos con imposibilidad de las actividades habituales de la vida diaria.



- ◆ El ictus se asocia a una considerable mortalidad:
 - Cada año, 15 millones de personas sufren un ictus en todo el mundo, de los que 5 millones mueren¹
 - Alrededor de 795.000 individuos padecen un ictus cada año en EEUU; el ictus es responsable de 1 de cada 18 muertes²
- ◆ El ictus es una de las principales causas de discapacidad grave a largo plazo:
 - Las discapacidades incluyen parálisis; dolor; pérdida del habla y entendimiento; trastornos de la memoria, pensamiento y procesos emocionales³
- ◆ El número absoluto de casos de ictus sigue aumentando en todo el mundo entre la población de edad avanzada¹



fadingsignal.com

1. WHO 2004 disponible en http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_ictus.pdf;

2. Lloyd-Jones *et al*, *Circulation* 2009; 3. NINDS 2008 disponible en <http://www.ninds.nih.gov/disorders/ictus/postictusrehab.htm#disabilities>

Ictus relacionado con la FA en comparación con el ictus no relacionado con la FA

- ◆ La FA es responsable de ~15% de todos los ictus¹⁻³
- ◆ La FA no tratada conlleva un riesgo del 5% anual de primer ictus

Además

- ◆ Riesgo elevado de recurrencia: 12% anual en pacientes con ictus previo⁴
- ◆ La discapacidad tras un ictus relacionado con FA es mayor que tras un ictus no relacionado con FA⁵
- ◆ La mortalidad, incluida la muerte precoz (a los 30 días), es superior con un ictus relacionado con la FA que con un ictus sin FA (OR de FA frente a Sin FA = 1,84)⁵



MAS DE 1 SE ANTICOAGULA



	Condition	Points
C	Congestive heart failure (or LV dysfunction)	1
H	Hypertension BP>140/90 or treated hypertension on medication	1
A ₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	Prior Stroke or TIA or Thromboembolism	2
V	Vascular disease (e.g. MI, PVD, Aortic plaque)	1
A	Age 65-74 years	1
S _c	Sex category (female gender)	1

CHADS₂-VASc Stroke Risk

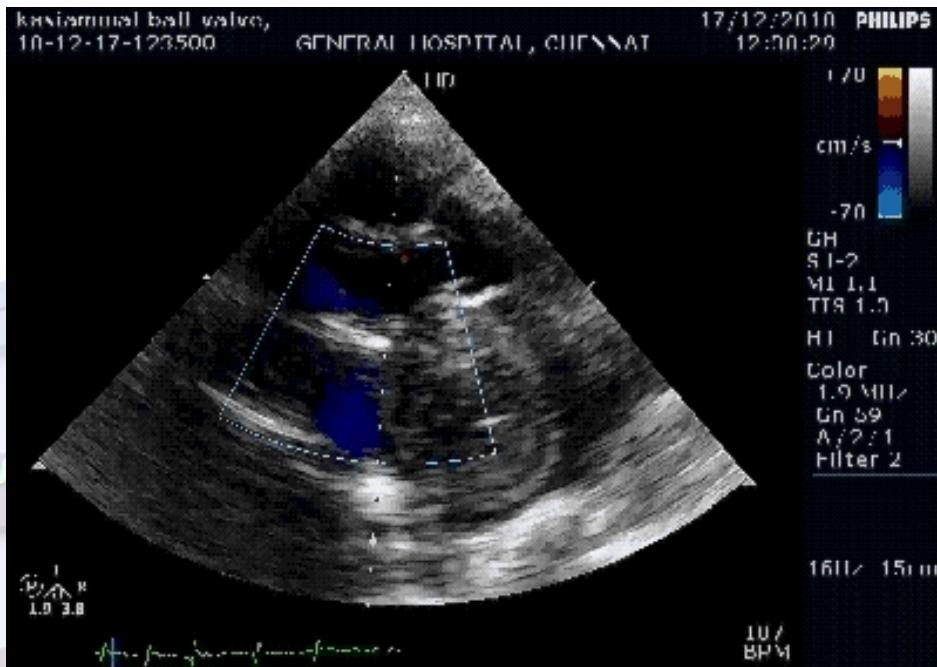
CHADS₂-VASc Score	Stroke Risk %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2



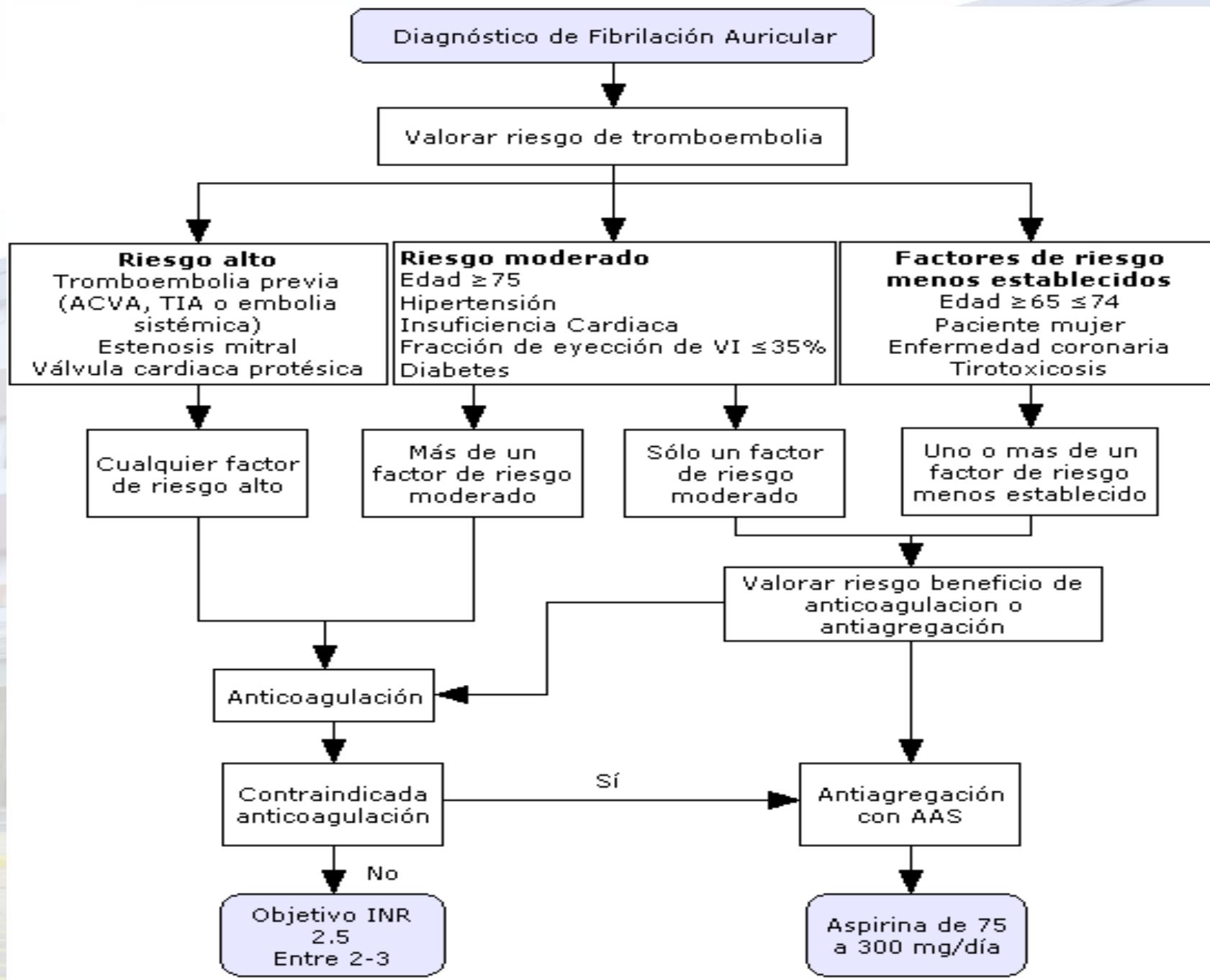
NO DEBE SERVIR PARA EXCLUIR PACIENTES DE LA ACO SINO PARA IDENTIFICAR Y CORREGIR FACTORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA

HAS-BLED Bleeding Risk Score

H	Hypertension (>160 mmHg)	1
A	Abnormal renal / liver function (1 pt ea)	1 – 2
S	Stroke (usu lacunar)	1
B	Bleeding (hx or predisposition, anemia)	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (>65 yrs)	1
D	Drugs or Alcohol (1 pt ea)	1 – 2



HAS-BLED Score	1 year Bleeding risk	Bleeds/100 pt-years
0	0.9%	1.13
1	3.4%	1.02
2	4.1%	1.88
3	5.8%	3.72
4	8.9%	8.70
5	9.1%	12.50
6 – 9	Insufficient data	Insufficient data

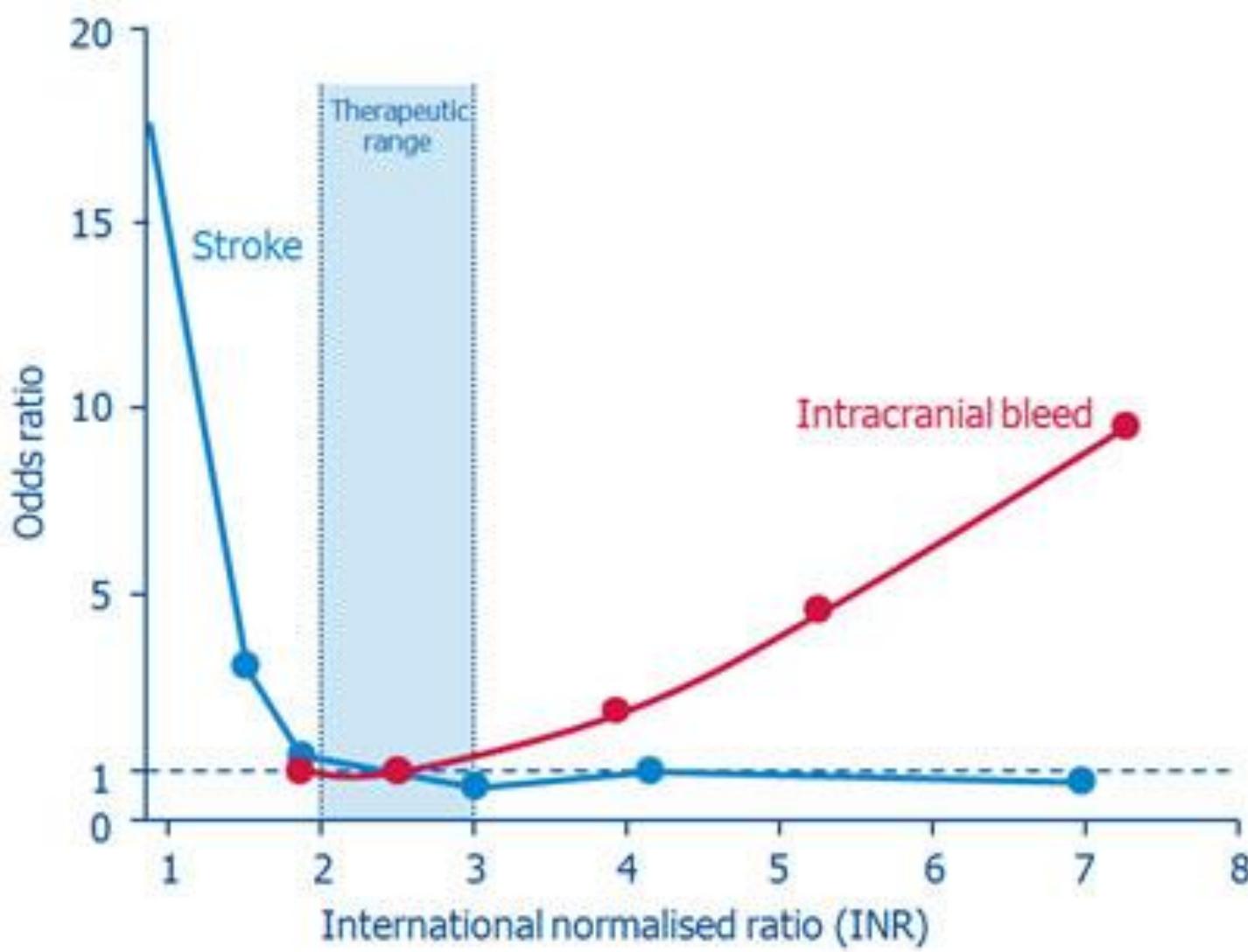


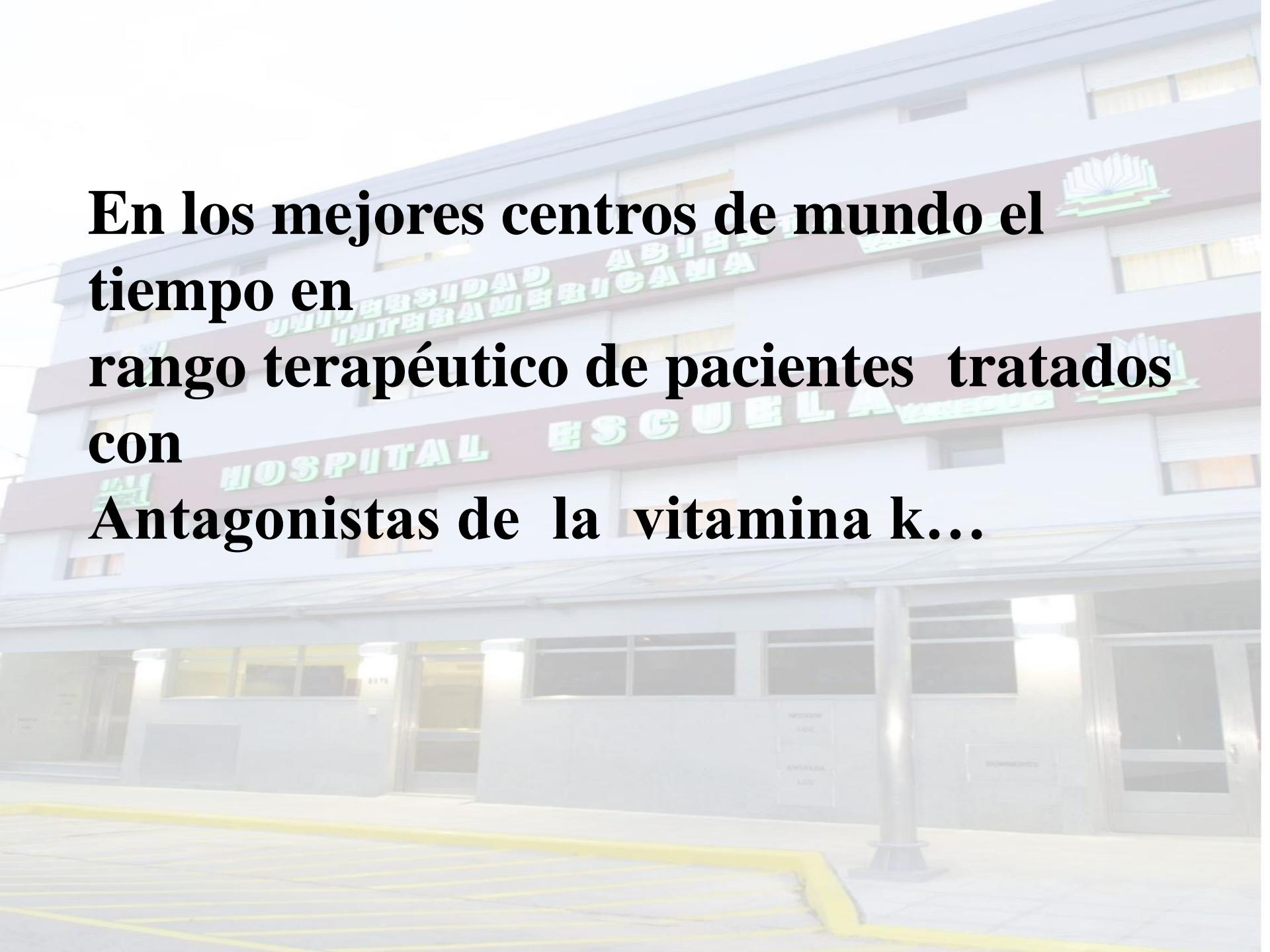
Patients With Nonrheumatic AF

for patients with AF, including those with paroxysmal AF, who are at intermediate risk of stroke (eg, CHADS₂ score = 1), we recommend oral anticoagulation rather than no therapy (Grade 1B). We suggest oral anticoagulation rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 2B) or combination therapy with aspirin and clopidogrel (Grade 2B). For patients who are unsuitable for or choose not to take an oral anticoagulant (for reasons other than concerns about major bleeding), we suggest combination therapy with aspirin and clopidogrel rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 2B).

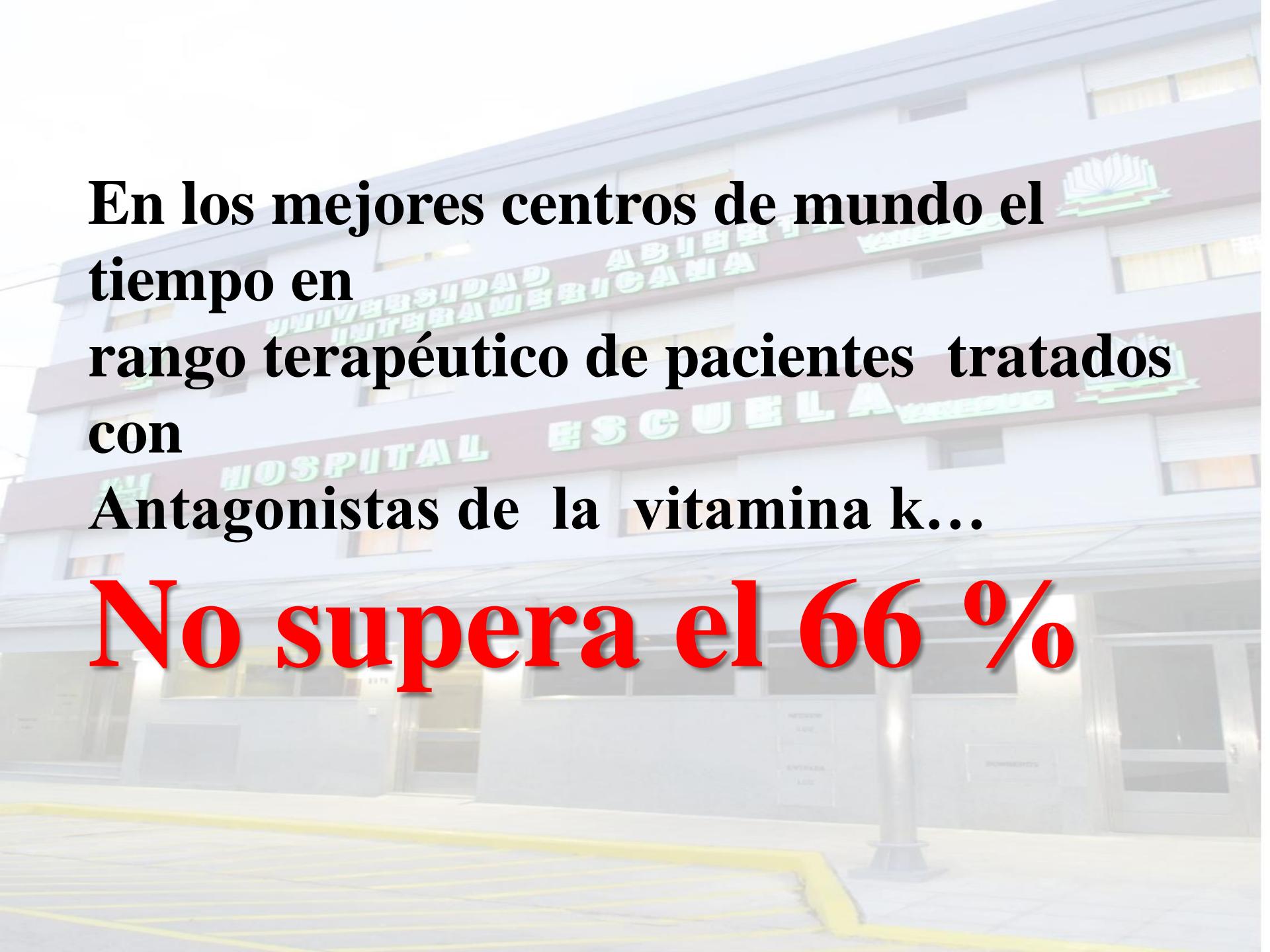
Remarks: Patients who place an exceptionally high value on stroke reduction and a low value on avoiding bleeding and the burden

RANGO TERAPEUTICO DEL ACENOCUMAROL Y WERFARINA





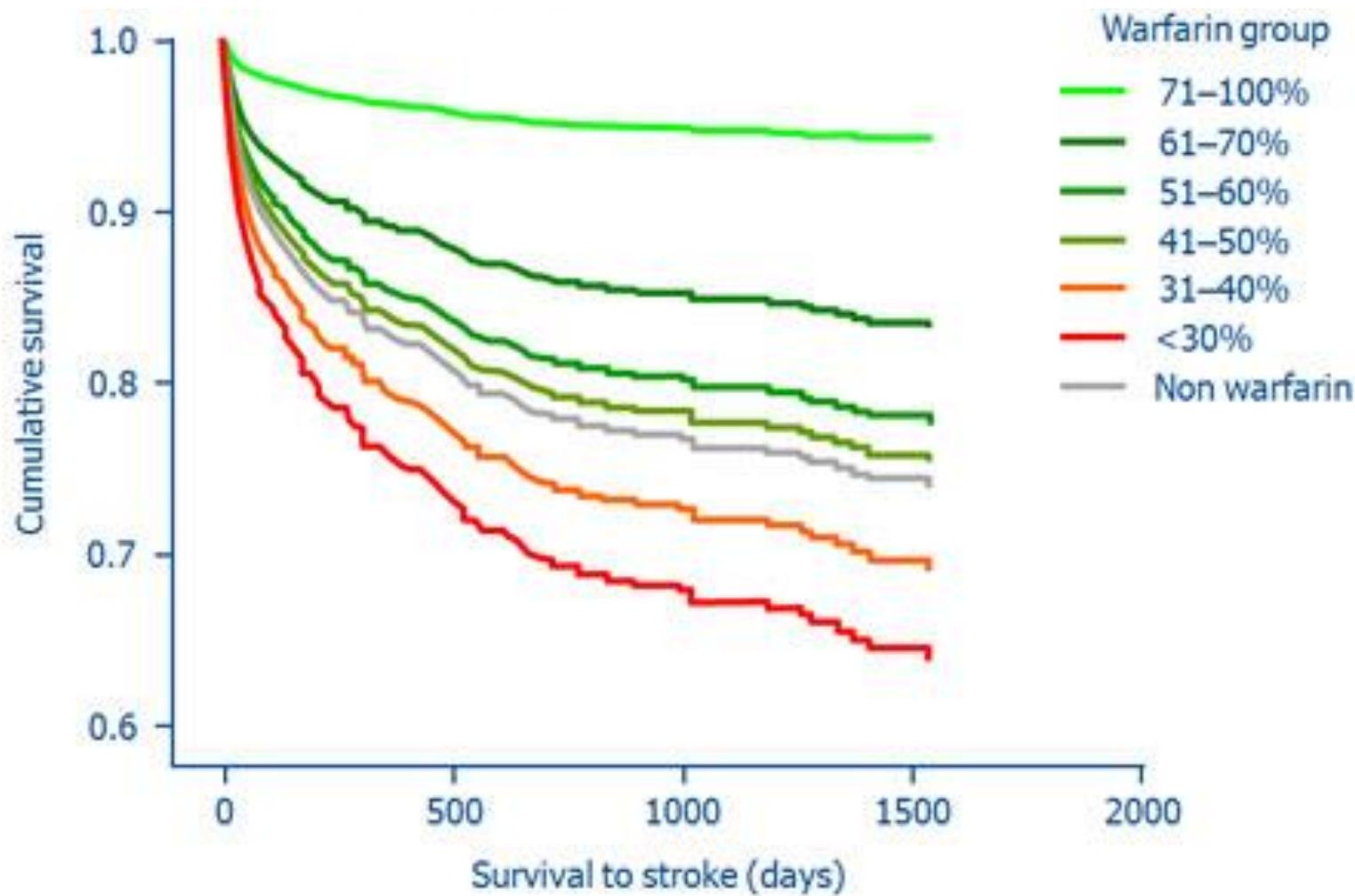
**En los mejores centros de mundo el
tiempo en
rango terapéutico de pacientes tratados
con
Antagonistas de la vitamina k...**

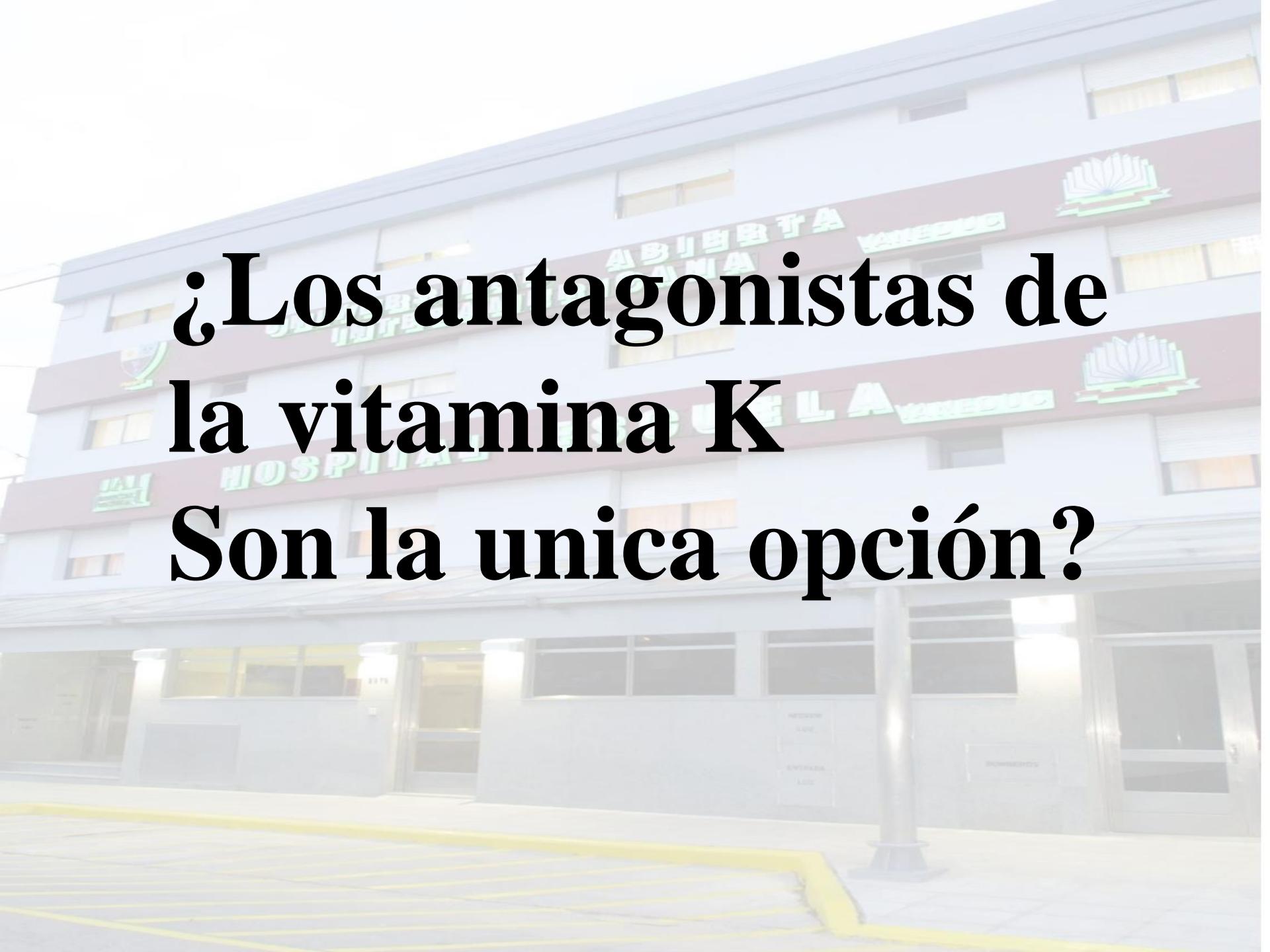


**En los mejores centros de mundo el
tiempo en
rango terapéutico de pacientes tratados
con
Antagonistas de la vitamina k...**

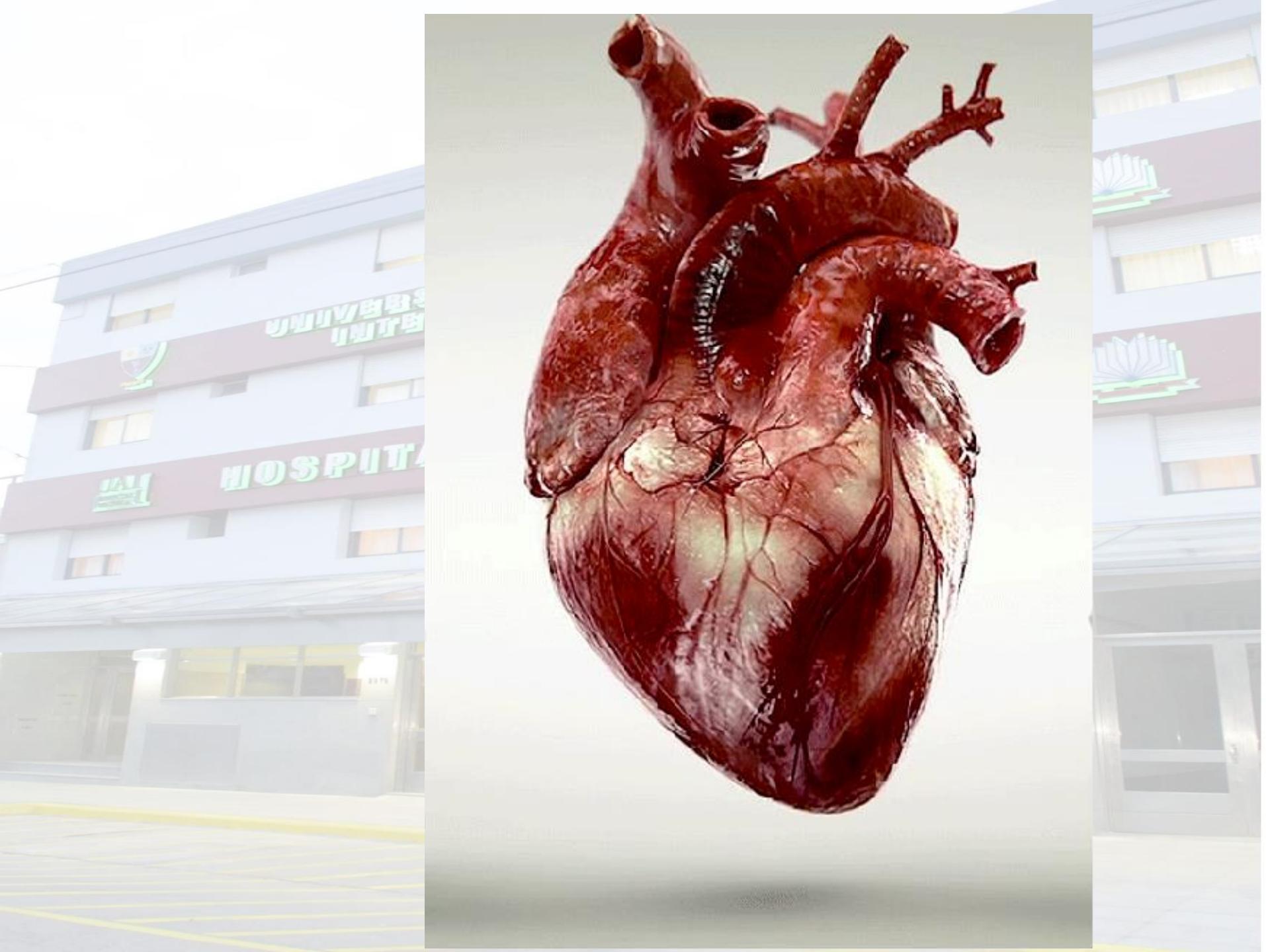
No supera el 66 %

SOBREVIVIDA EN RELACIÓN AL PORCENTAJE DE TIEMPO EN EL CUAL EL PACIENTE ESTA EN RANGO TERAPEUTICO

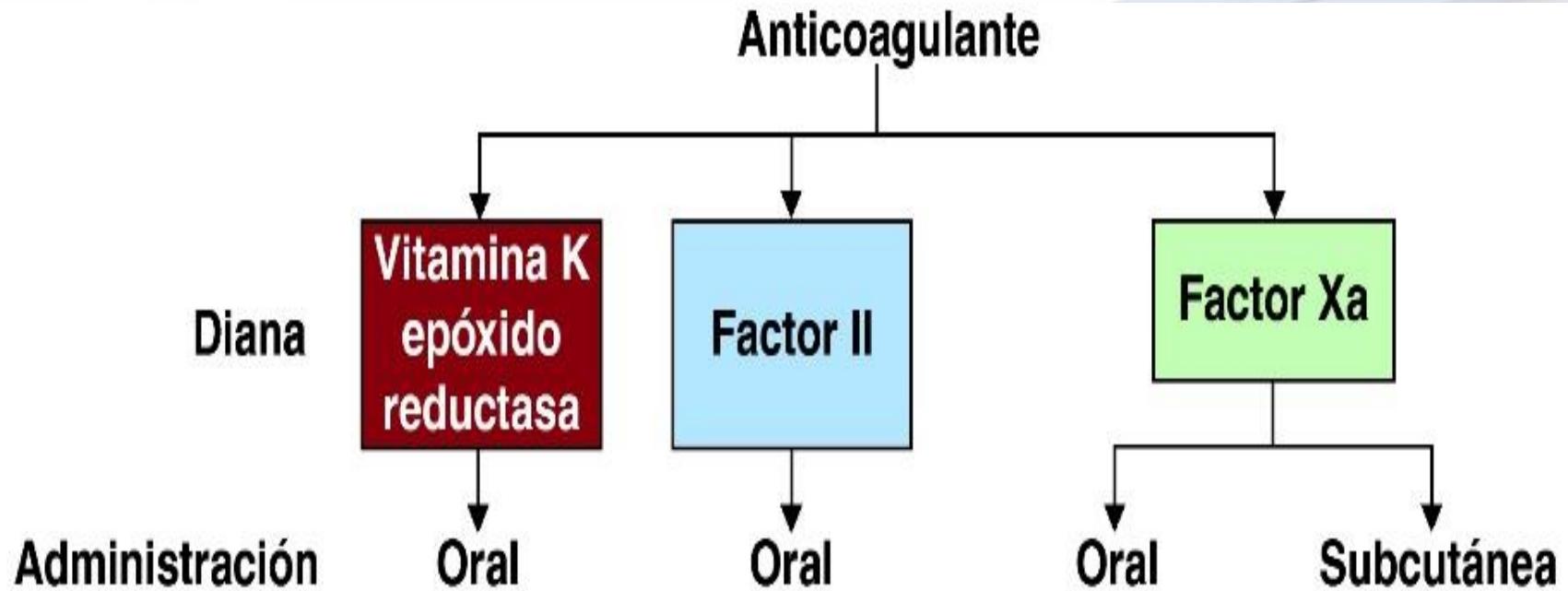




**¿Los antagonistas de
la vitamina K
Son la unica opción?**







Anticoagulantes

Establecido.....Warfarina

Nuevo.....Tecarfarina^a

Ximelagatrán^b
Dabigatrán
etexilato
AZD-0837

Apixabán

Rivaroxabán

Edoxabán

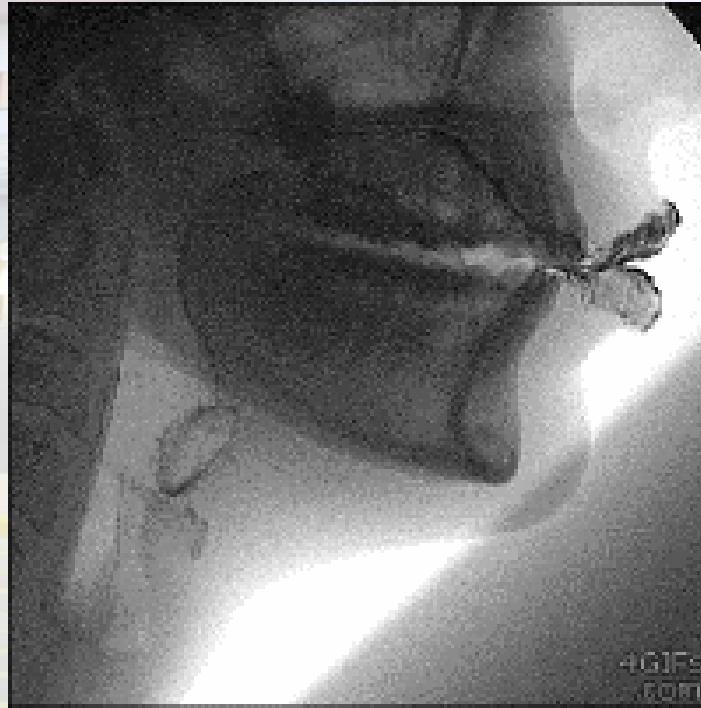
Betrixabán

YM150

Idraparinux

Idrabiotaparinux

Nuevos anticoagulantes



Via oral

Dabigatran 110 mg/12 h
Dabigatran 150 mg/24 h



Rivaroxaban 15 mg/24 h
Rivaroxaban 20 mg/24 h



Apixaban 2,5 mg/12 h
Apixaban 5 mg/24 h



Edoxaban 30 mg/24 h
Edoxaban 60 mg/24 h



Anticoagulantes orales clásicos: AVK	Nuevos Anticoagulantes orales directos
Cumarina: Agente natural descubierto 1930	Agentes sintéticos producidos 1995-2000
Afecta factores e inhibidores de coagulación	Específicos para un factor (FIIa o FXa)
Efecto Indirecto en la hemostasia	Efecto directo y reversible sobre un factor
Monitoreo con TP y RIN	No requiere monitoreo de coagulación
Tiene antidoto: Vitamina K/PFC	Antídoto en desarrollo
Estrecha ventana terapéutica	Amplia ventana terapéutica
Efecto anticoagulante impredecible	Dosis fija
Pueden usarse en insuficiencia renal	No puede usarse en falla renal severa
Accesibles para todos los pacientes	Mayor costo
Amplia experiencia de décadas de uso	Poblaciones más seleccionadas.
Manejo artesanal con gran consumo de infraestructura en Salud	Efecto predecible que libera recursos y tiempo

Nombre	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Laboratorio	Boehringer Ingelheim	BAYER	BMS - Pfizer	DAICHI
Nombre Comercial	PRADAXA ®	XARELTO ®	ELIQUIS ®	LIXIANA ®
Peso Molecular	628 Dalton	436 D	460 D	561 D
EFFECTO	Anti IIa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo
Vida media	12-14 h Anciano 16-18 h	5-9 h Anciano 12-14 h	12 h Anciano 15 h	9-11 h
Pico acción	2 h	2-4 h	2-4 h	2 h
Unión a proteínas	37%	92%	87%	90%
Biodisponibilidad oral	6,5%	66% sin alimentos 100% c/ alimentos	50%	60%
Catabolismo /excreción	80% renal	35-40% renal 65% no renal	27% renal 75% no renal	50% renal 50% no renal
Interferencia drogas	Sistema Gp-P	Gp-P - CyP3A4*	Gp-P - CyP3A4	Gp-P - CyP3A4
Ante sangrado mayor	aCCP o CCP**	CCP	CCP	CCP?

* Gp-P: Sistema de la glicoproteína P. CyP3A4: Citoesma hepático P450 3A4

** aCCP: Concentrado de factores protrombínicos activados. CCP: Concentrado de factores protrombínicos

Como monitorearlos

En definitiva, hasta la fecha ninguna de las pruebas desarrolladas en el laboratorio para medir la actividad de los nuevos anticoagulantes ha sido aprobada para su uso clínico en base a la efectividad o seguridad frente a pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el monitoreo rutinario con ninguna de las pruebas de coagulación. Se puede decir que en algunas situaciones especiales como antes de una cirugía o en el caso de un sangrado, conocer los parámetros de la hemostasia podrían ayudar a tomar una decisión clínica.

NUEVOS ANTICOAGULANTES

ORAL

TTP889

Rivaroxaban
Apixaban

DU-176b

LY517717

YM150

Betrixaban

TAK 442

Dabigatran

PARENTERAL

TFPI (tifacogin)

APC (drotrecogin alfa)
sTM (ART-123)

Fondaparinux
Idraparinux

DX-9065a



NUEVOS ANTICOAGULANTES

ORAL

TTP889

Rivaroxaban
Apixaban

DU-176D

LY517717

YM150

Betrixaban

TAK 442

Dabigatran

PARENTERAL

TFPI (tifacogin)

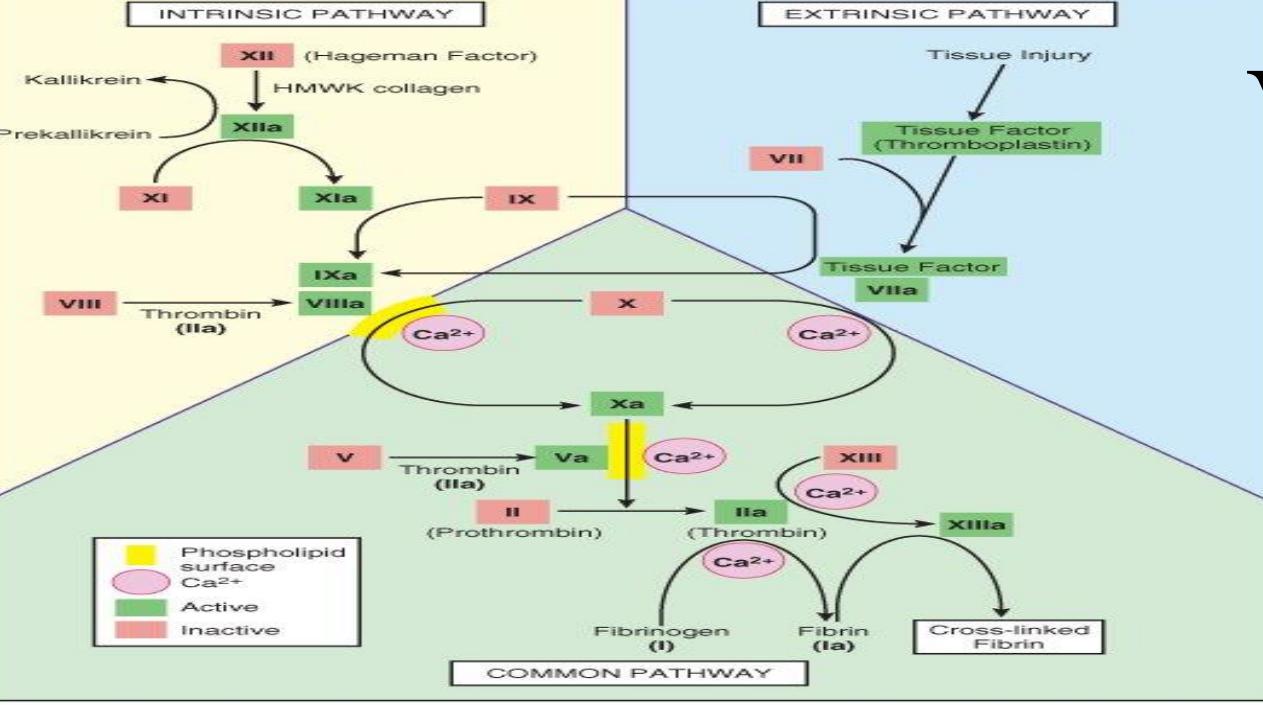
APC (drotrecogin alfa)
sTM (ART-123)

Fondaparinux
Idraparinux

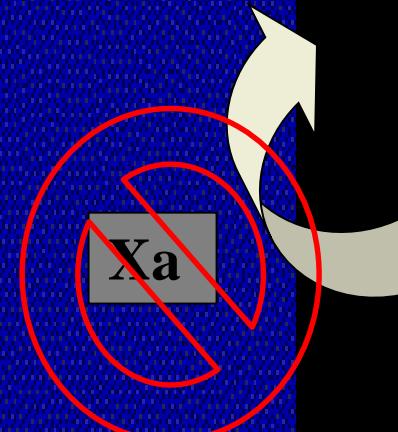
DX-9065a







© Elsevier 2005



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

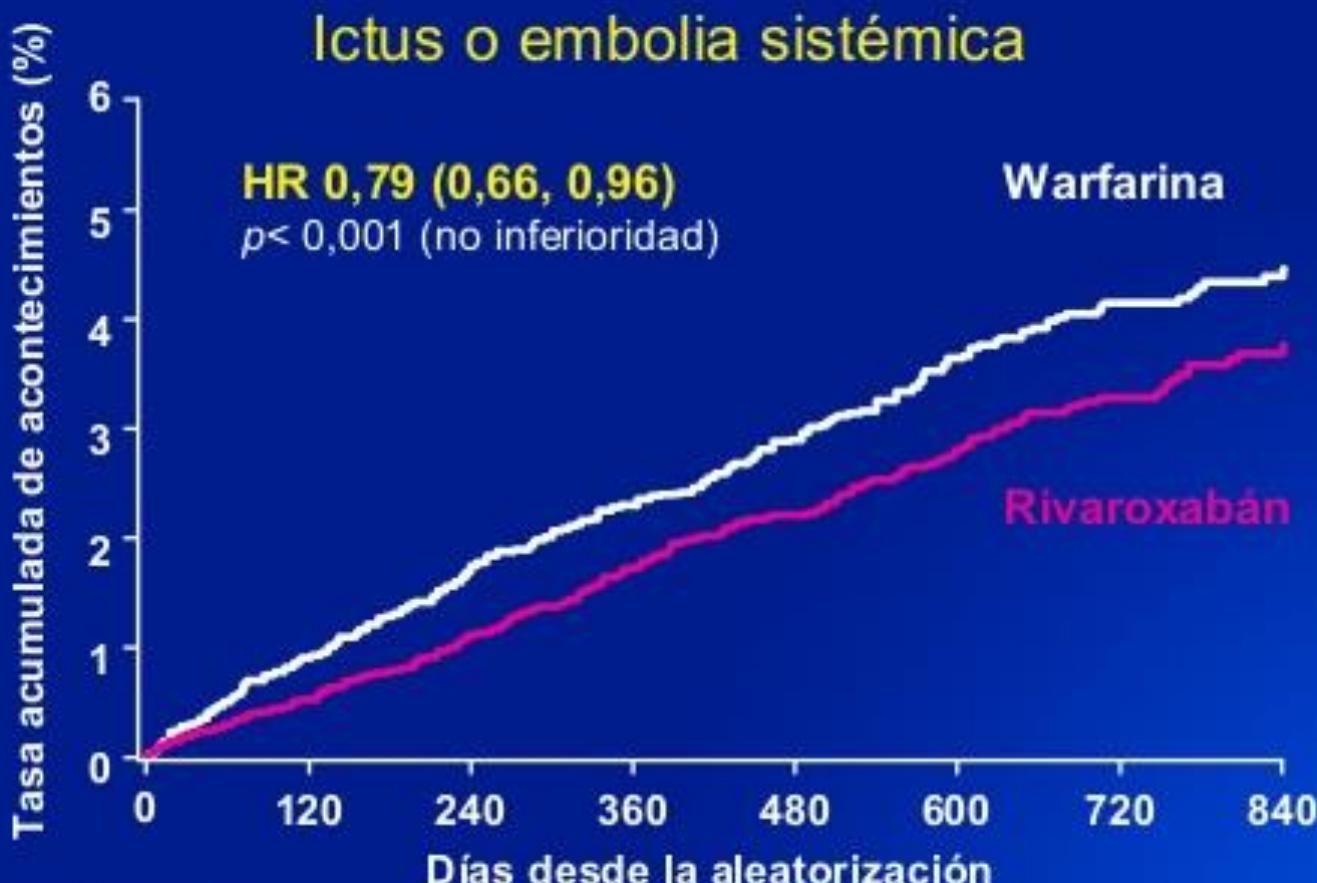
SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

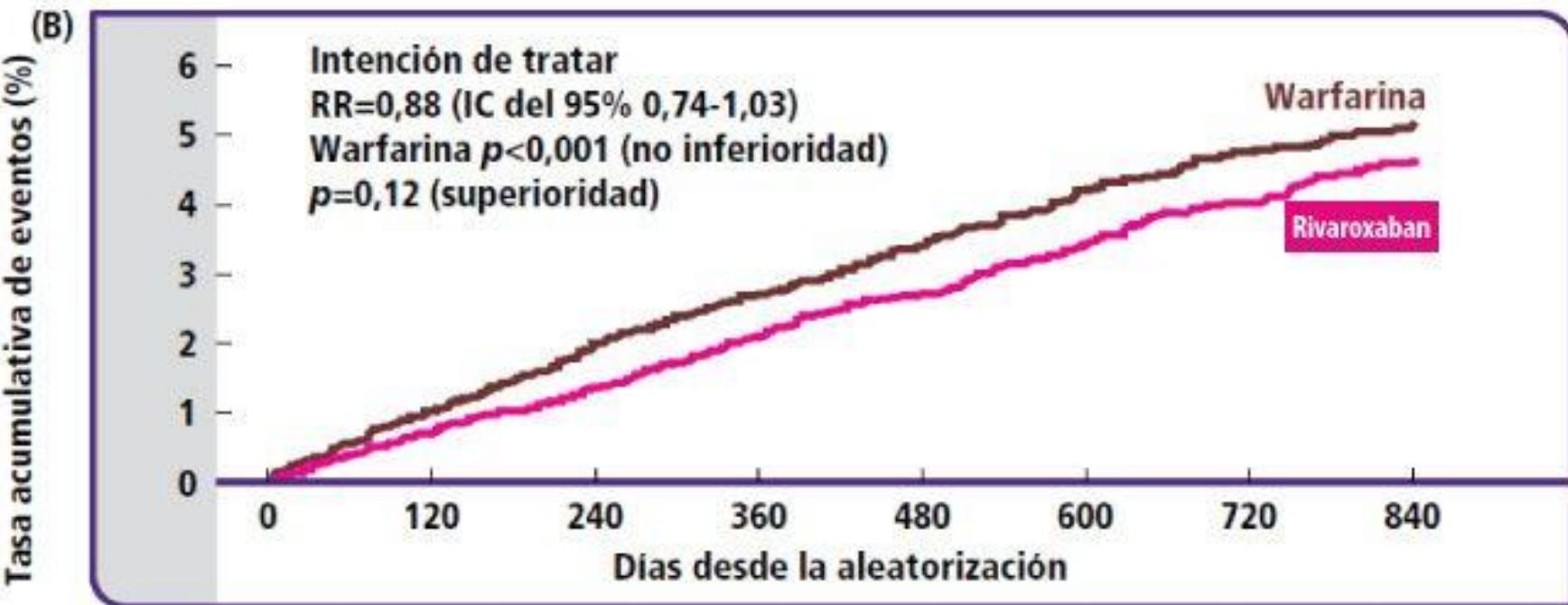
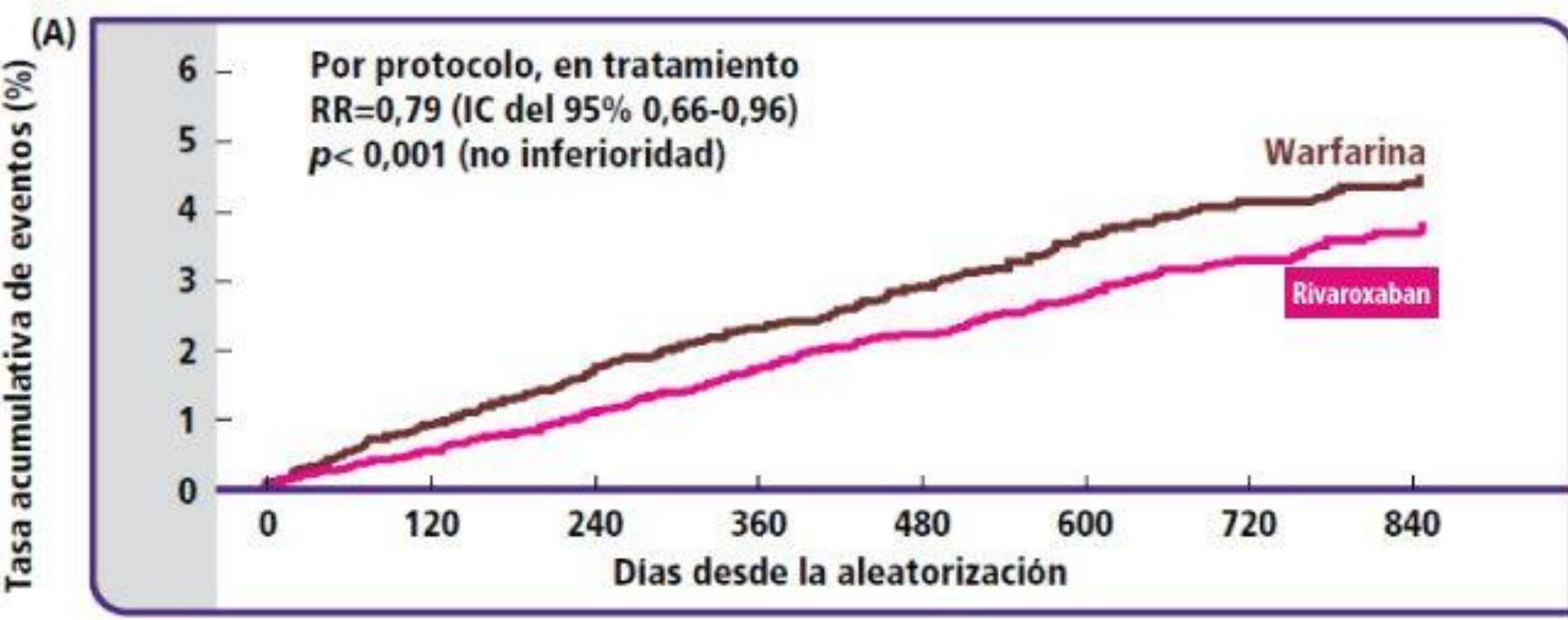
ROCKET AF: Criterio de valoración principal de la eficacia



Número de pacientes en riesgo

Rivaroxabán	6.958	6.211	5.786	5.468	4.406	3.407	2.472	1.496
Warfarina	7.004	6.327	5.911	5.542	4.461	3.478	2.539	1.538

Población por protocolo, población en tratamiento

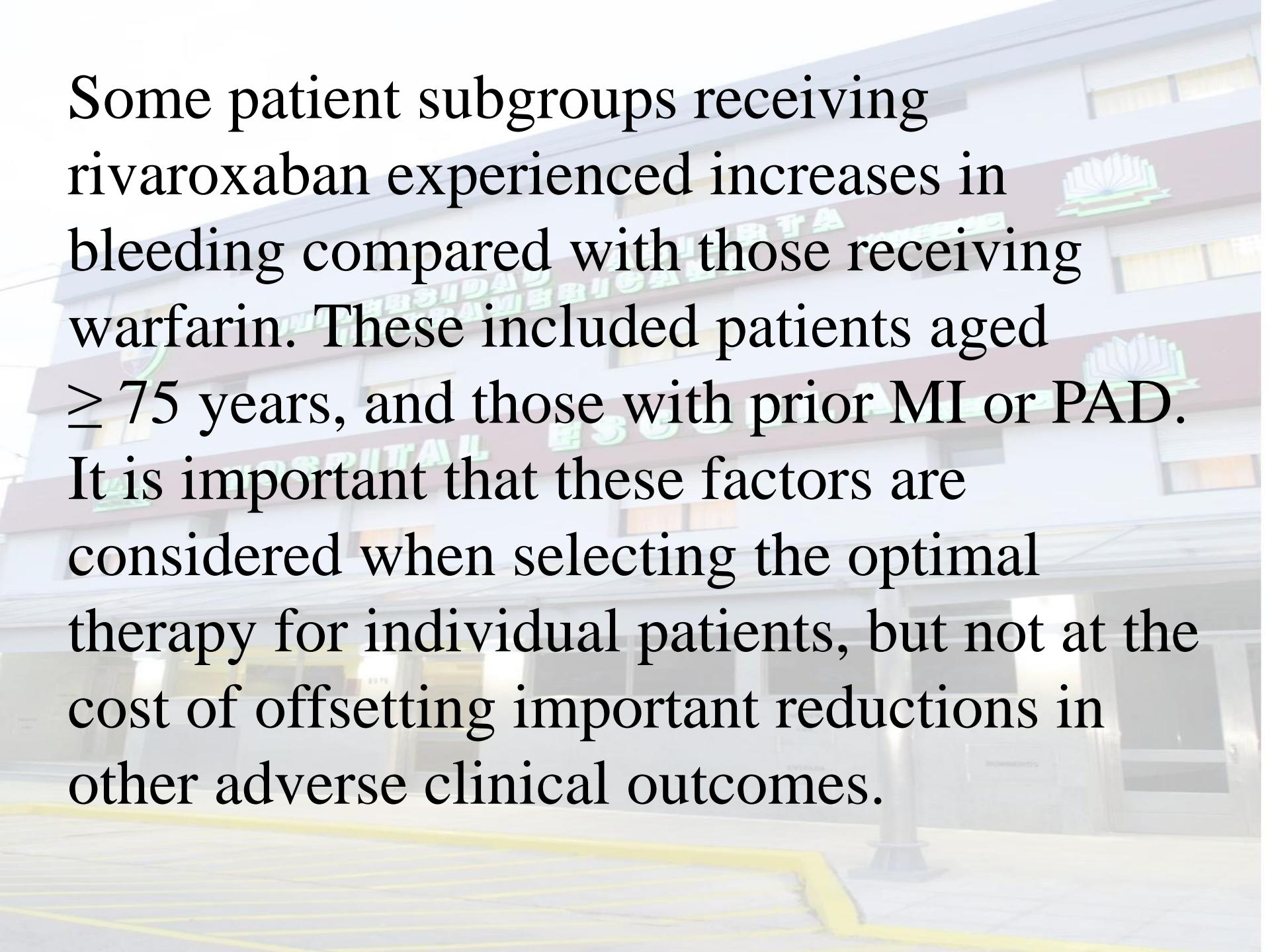


Stroke prevention with rivaroxaban in higher-risk populations with atrial fibrillation

Article first published online: 9 APR 2015

DOI: 10.1111/ijcp.12631

© 2015 The Authors. *International Journal of Clinical Practice* Published by John Wiley & Sons Ltd.

A faint, grayscale photograph of a hospital building serves as the background for the text. The building features large glass windows and doors, with the word "HOSPITAL" visible in green letters above the entrance. A set of yellow steps leads up to the building. The overall image has a soft, out-of-focus quality.

Some patient subgroups receiving rivaroxaban experienced increases in bleeding compared with those receiving warfarin. These included patients aged ≥ 75 years, and those with prior MI or PAD. It is important that these factors are considered when selecting the optimal therapy for individual patients, but not at the cost of offsetting important reductions in other adverse clinical outcomes.



COMPASS

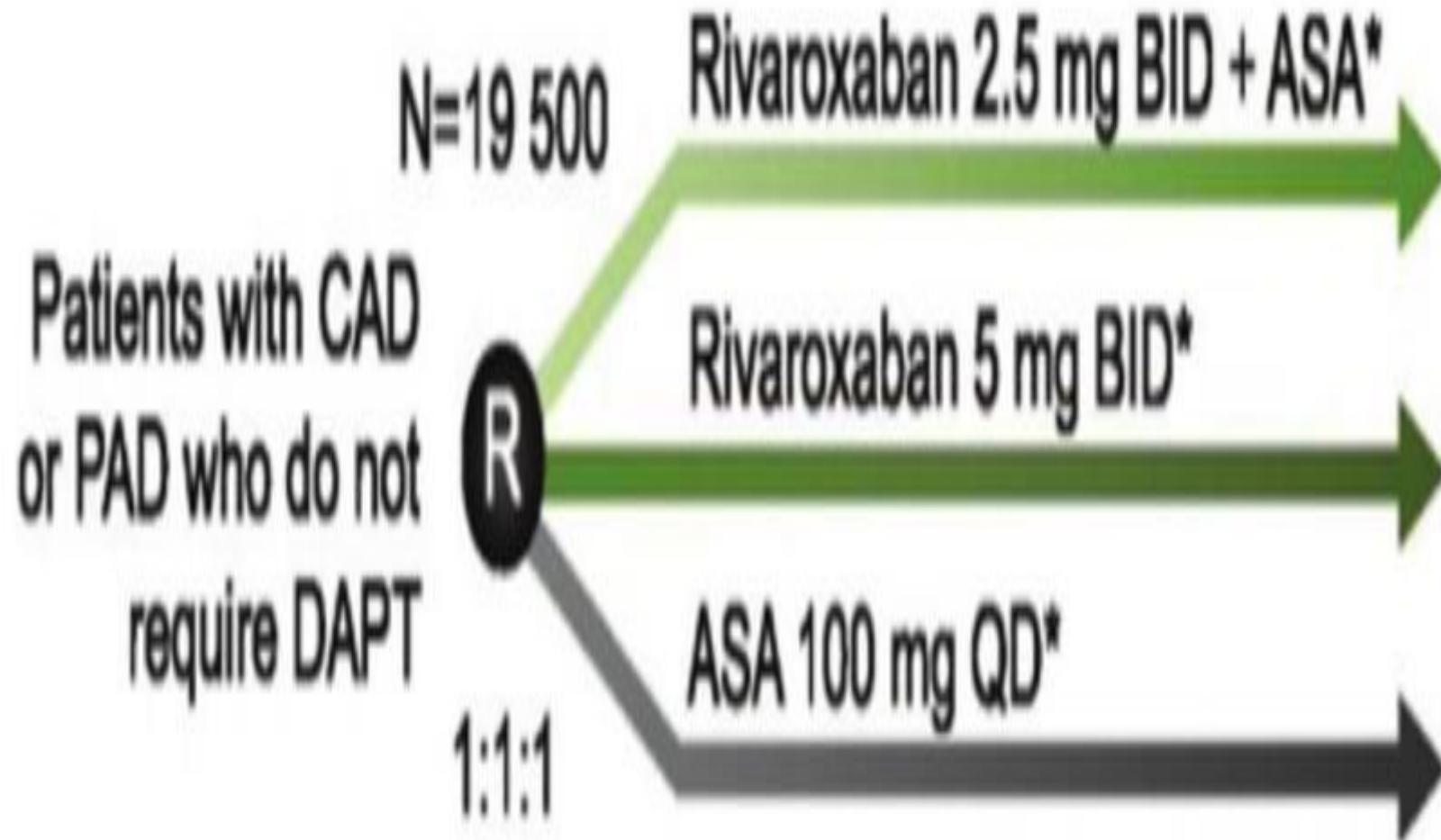
Rivaroxaban for the Prevention of Major
Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery
Disease

**This article was published on August 27, 2017, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa1709118**

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society

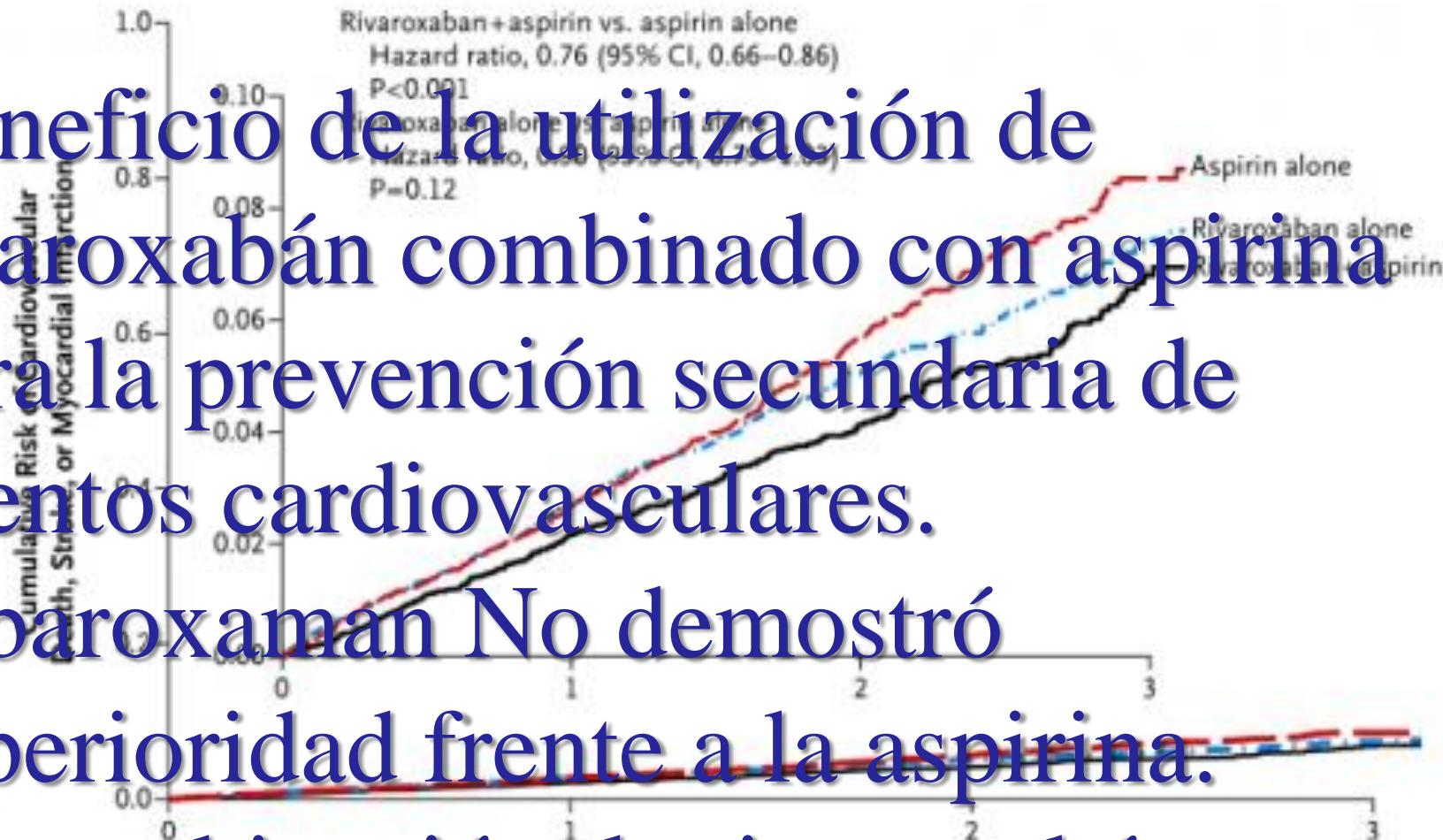


<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424>



Beneficio de la utilización de rivaroxabán combinado con aspirina para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Rivaroxaban No demostró superioridad frente a la aspirina.
La combinación de rivaroxabán + aspirina aumentó el riesgo de sangrado mayor

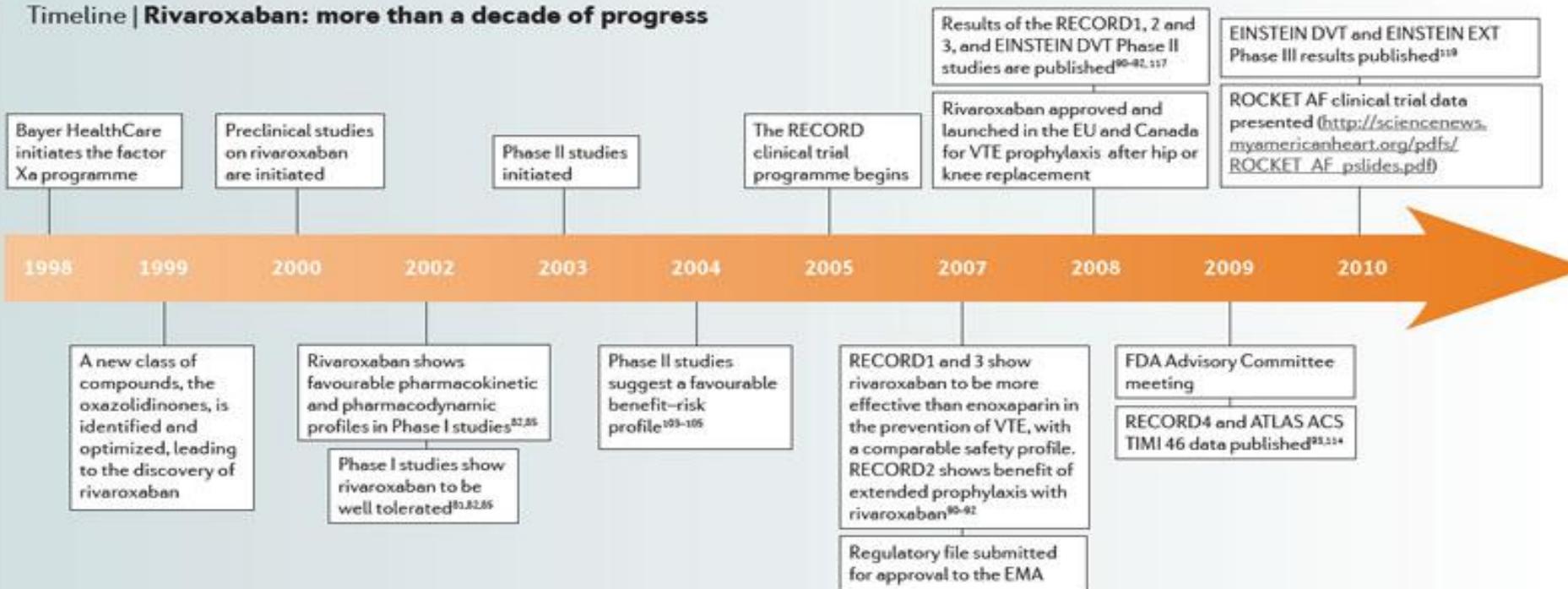


No. at Risk	Aspirin alone	Rivaroxaban alone	Rivaroxaban+aspirin	No. at Risk	Aspirin alone	Rivaroxaban alone	Rivaroxaban+aspirin
9126	9126	9117	9117	7808	7824	7804	7904
3860	3862	3862	3912	669	670	658	

RIBAROXAMAB Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y FIBRILACION AURICULAR



Timeline | Rivaroxaban: more than a decade of progress



NUEVOS ANTICOAGULANTES

ORAL

TTP889

Rivaroxaban
Apixaban

DU-176b

LY517717

YM150

Betrixaban

TAK 442

Dabigatran

PARENTERAL

TFPI (tifacogin)

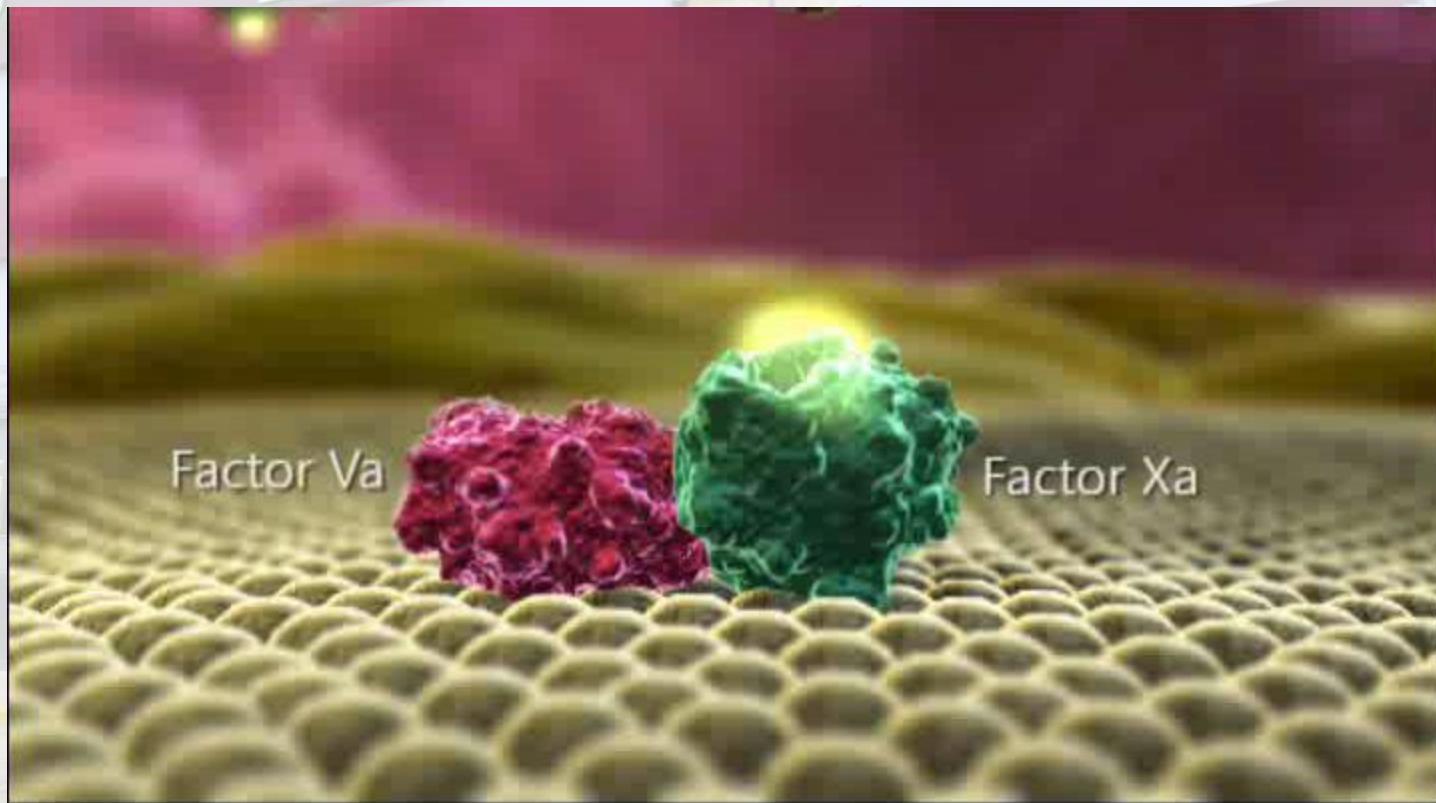
APC (drotrecogin alfa)
sTM (ART-123)

Fondaparinux
Idraparinux

DX-9065a



DABIGATRAN INHIBIDOR DE LA tROMBINA FII



Comparación de las características farmacológicas de los nuevos ACOs

Parámetro	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Eliminación renal	80%	33% del fármaco en forma inactiva	~25%	35%
Interacciones potenciales con fármacos	Rifampicina, quinidina, amiodarona, inhibidores potentes gp-P	Inhibidores potentes del CYP3A4 y gp-P*, inductores potentes del CYP3A4	Inhibidores potentes del CYP3A4*	Inhibidores potentes del CYP3A4 y gp-P

*CYP, isoenzimas del citocromo P-450;gp-P, glicoproteína P. Inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P incluyen antimicóticos azólicos (p.e., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e inhibidores de la proteasa del VIH, como el ritonavir.

FK/FD de 5 nuevos agentes orales

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban (DU-176b)	Betrixaban (PRT054021)
Blanco	IIa <i>(trombina)</i>	Xa	Xa	Xa	Xa
Cmax en hrs	2	1-3	2-4	1-2	NR
CYP Metabolismo	No tiene	15%	32%	NR	No tiene
Vida media	12-14h	8-15h	9-13h	8-10h	19-20h
Eliminación renal	80%	40%	33%	35%	<5%

N Engl J Med 2011;365:883-91; Ruff CR and Giugliano RP. Hot Topics in Cardiology 2010;4:7-14

Ericksson BI et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 1-22

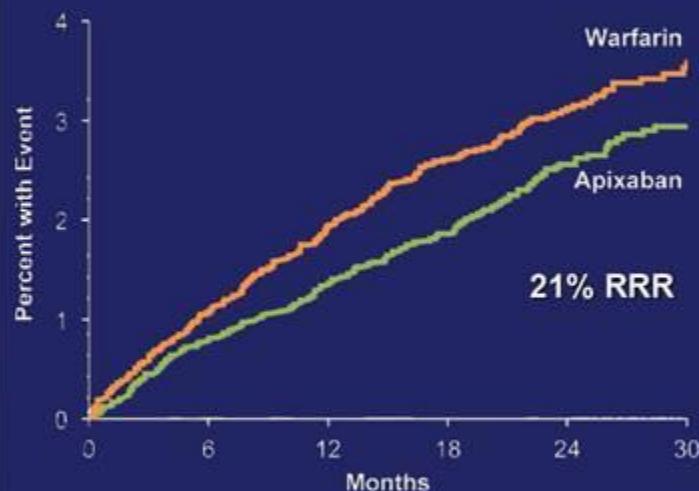
Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41

ARISTOTLE trial: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation

ARISTOTLE

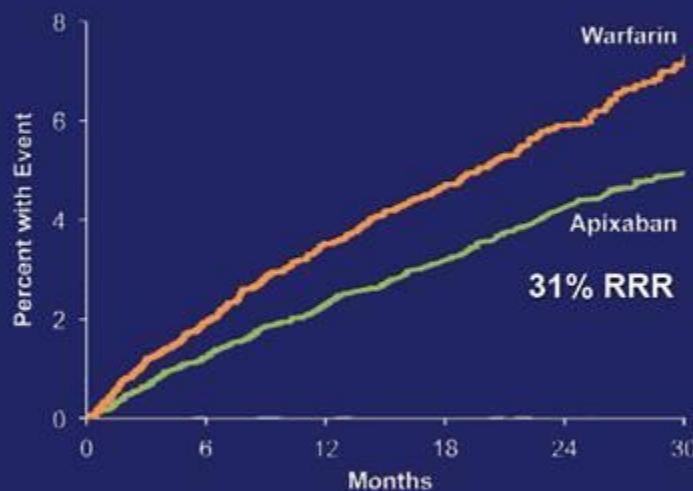
Main results

Stroke or systemic embolism



Apixaban 212 patients, 1.27% per year
Warfarin 265 patients, 1.60% per year
HR 0.79 (95% CI, 0.66–0.95); P=0.011

ISTH major bleeding



Apixaban 327 patients, 2.13% per year
Warfarin 462 patients, 3.09% per year
HR 0.69 (95% CI, 0.60–0.80); P<0.001

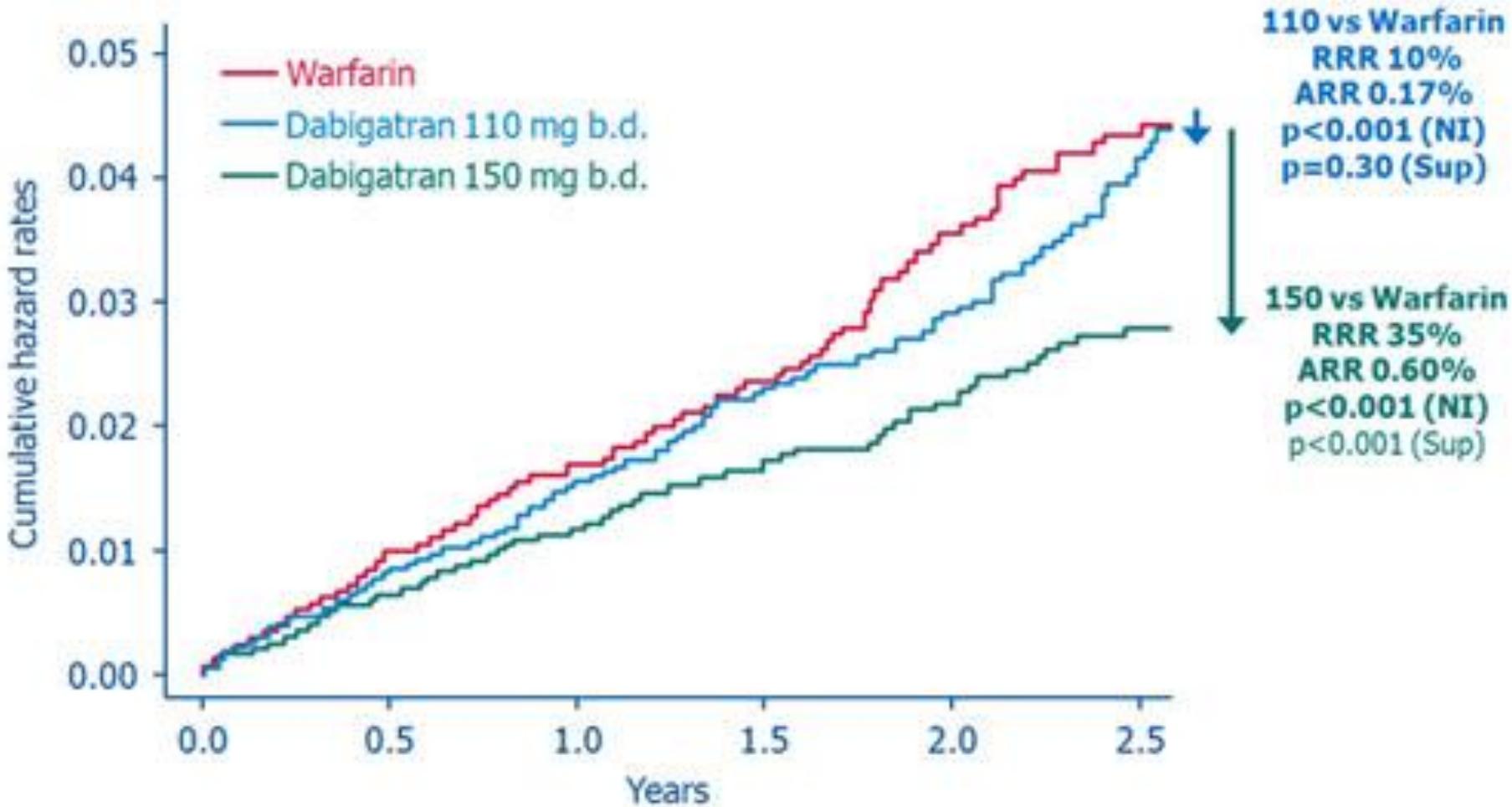
Median TTR 66%



Duke Clinical Research Institute

UCR
ULYSSA CLINICAL
RESEARCH CENTER

RE-LY®: time to first stroke or systemic embolism



Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy with Dabigatran etc

Resultados de los objetivos primarios ACV ES: Análisis de no inferioridad

RE-LY

Dabigatran 110 mg	1.53% por año	HR = 0.91	ITT Analysis $p < 0.001$
Dabigatran 150 mg	1.11% por año	HR = 0.66	$p < 0.001$
Warfarin	1.69% por año		

ROCKET AF

Rivaroxaban 20mg	1.7% por año	HR = 0.79	Modified ITT $p < 0.001$
Warfarin	2.2% por año		

ARISTOTLE

Apixaban 5 mg	1.27% por año	HR = 0.79	ITT Analysis $p < 0.001$
Warfarin	1.60% por año		



Comparación entre los estudios TRT

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Tiempo en rango terapeutico(TRT)	64% 67% warfarina previa 61% warfarina nuevos	Media 55% Mediana 58%	Media 62% Mediana 66%

*Patel MR et al, NEJM 2011; Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151;
Granger C et al, N Eng J Med; 2011*

RELY	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
CHADS ₂ Media			
0-1 (%)	2.1	2.2	2.1
2 (%)	32.6	32.2	30.9
3+ (%)	34.7	35.2	37.0
	32.7	32.6	32.1

ROCKET AF	Rivaroxaban	Warfarin
CHADS ₂ Media		
2 (%)	3.5	3.5
3 (%)	13	13
4 (%)	43	44
5 (%)	29	28
6 (%)	13	12
	2	2

ARISTOTLE	Rivaroxaban	Warfarin
CHADS ₂ Media		
0-1 (%)	2.1	2.1
2 (%)	34	34
3+ (%)	35.8	35.8
	30.2	30.2

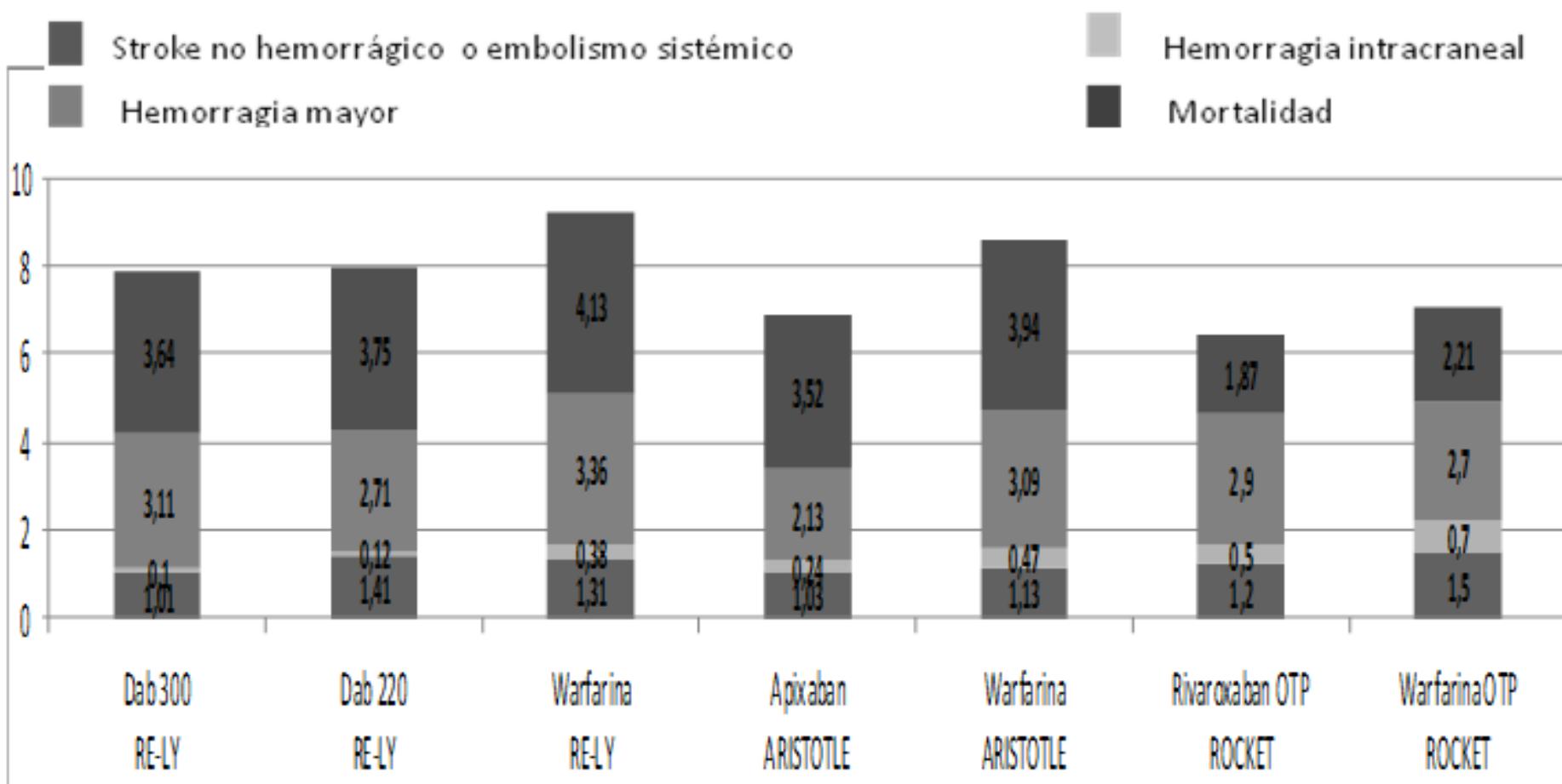
Estudios FA

	Re-LY	ROCKET-AF	ARISTO TLE	ENGAGE AF- TIMI 48
Drogas	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosis (mg)	150, 110	20 (15*)	5 (2.5*)	60*, 30*
Freq	BID	QD	BID	QD
N	18,113	14,266	18,206	>21,000
Tipo de estudio	PAACE	2x ciego	2x ciego	2x ciego
Criterios FA	FA x 1 < 6 mths	FA x 2 ≥ 1 in <30d	FA or AFI x 2 <12 mths	FA x 1 < 12 mths
% AVK nuevos	50%	38%	43%	40% goal

N Engl J Med 2011;365:883-91; Ruff CR and Giugliano RP. Hot Topics in Cardiology 2010;4:7-14

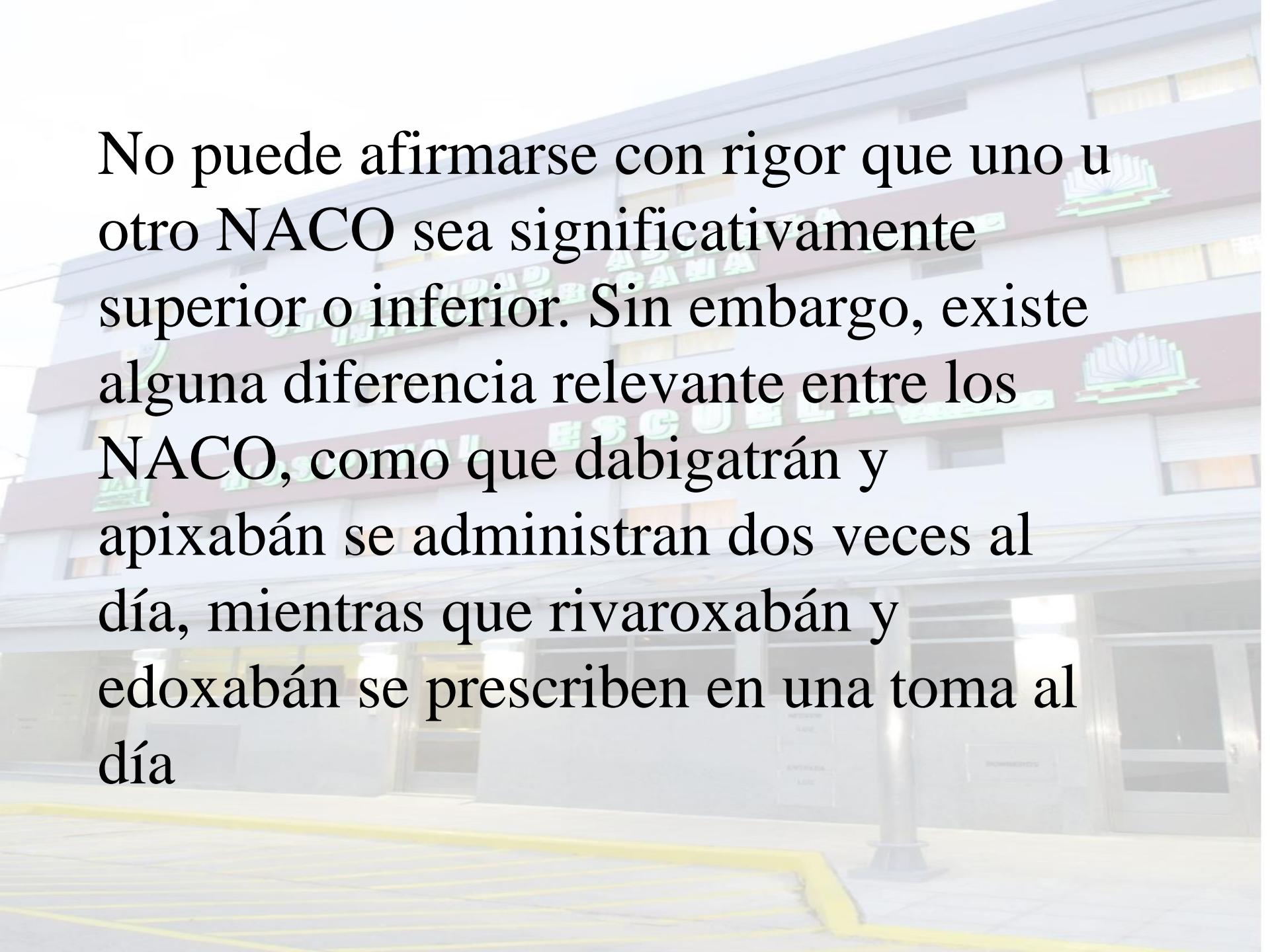
Ericksson BI et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 1-22

Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41



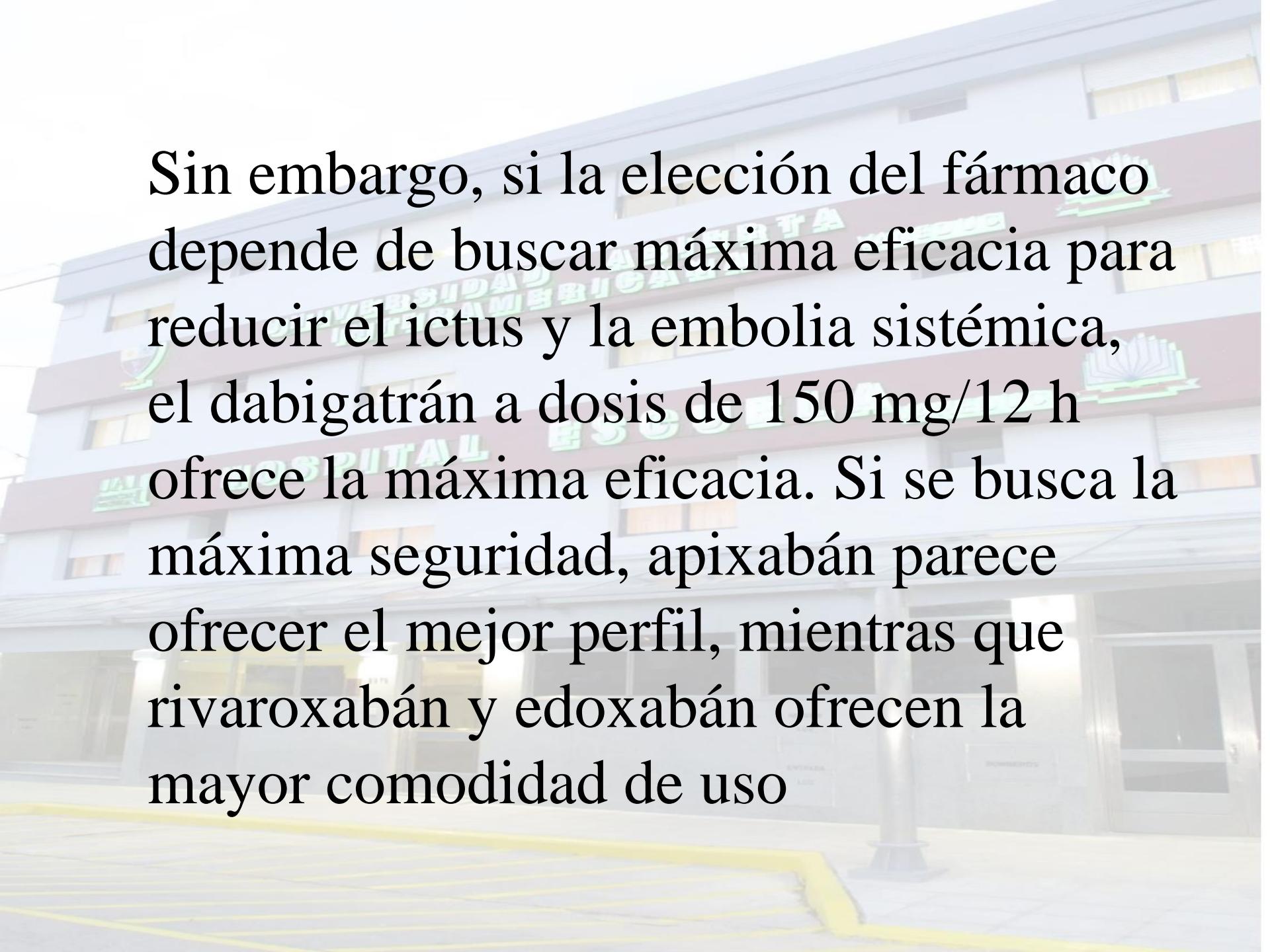
Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios

**Rev Esp Cardiol. 2015;68:185-9 - Vol. 68
Núm.03 DOI: 10.1016/j.recesp.2014.07.017**

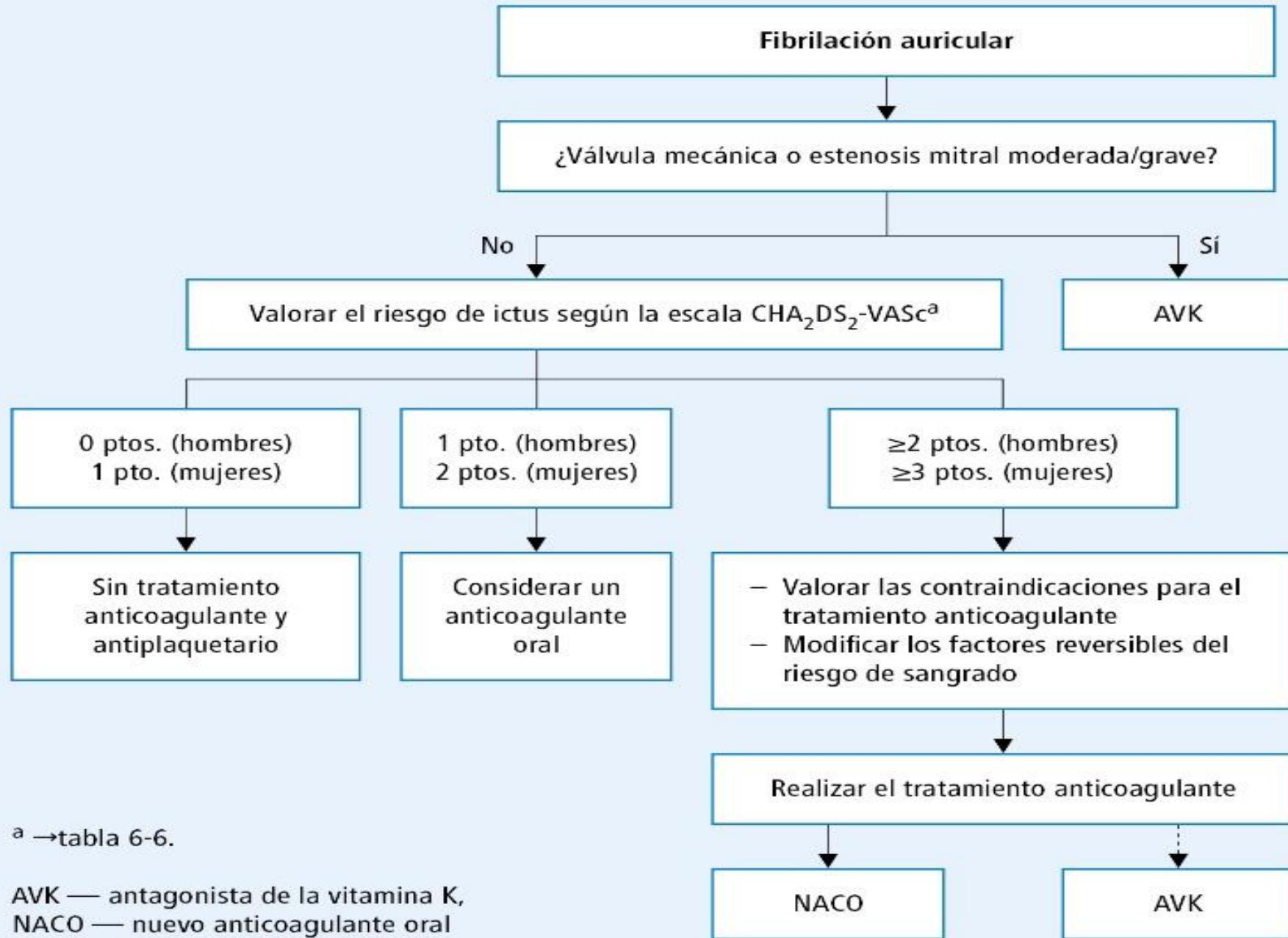


No puede afirmarse con rigor que uno u otro NACO sea significativamente superior o inferior. Sin embargo, existe alguna diferencia relevante entre los NACO, como que dabigatrán y apixabán se administran dos veces al día, mientras que rivaroxabán y edoxabán se prescriben en una toma al día

La otra diferencia fundamental entre los NACO reside en su vía de metabolización y eliminación. Parece lógico que, en pacientes con aclaramiento de creatinina próximo a 30 ml/min, la mejor opción no sea dabigatrán (sobre todo para pacientes ancianos, pues es más probable que se produzca un deterioro brusco de la función renal en caso de deshidratación, etc



Sin embargo, si la elección del fármaco depende de buscar máxima eficacia para reducir el ictus y la embolia sistémica, el dabigatrán a dosis de 150 mg/12 h ofrece la máxima eficacia. Si se busca la máxima seguridad, apixabán parece ofrecer el mejor perfil, mientras que rivaroxabán y edoxabán ofrecen la mayor comodidad de uso



Eligiendo el fármaco anticoagulante oral acorde al perfil del paciente

ACV recurrente, evento embólico sistémico o isquemia transitoria a pesar de un buen control de anticoagulación

Dabigatran 150 mg/12 h

Insuficiencia renal moderada a severa (Acl creatinina 15-49 ml/min)

Apixaban 5mg/12h,
Rivaroxaban 15 mg/24 h,
Dabigatran 110 mg/12 h si Ac creatinina 30-49 mL/min,
Edoxaban 30 mg/24 h

www.cardioparamap.com

Alto riesgo de sangrado gastrointestinal

Apixaban 5 mg/12 h
Dabigatran 110 mg/12 h

Síntomas gastrointestinales o dispepsia

Apixaban 5mg/12 h
Rivaroxaban 20 mg/24 h
Edoxaban 60 mg/24 h

Alto riesgo de sangrado (HAS-BLED=≥3)

Dabigatran 110 mg/12h
Apixaban 5mg/12 h,
Edoxaban 60 mg/24 h

Preferencia por dosis única diaria

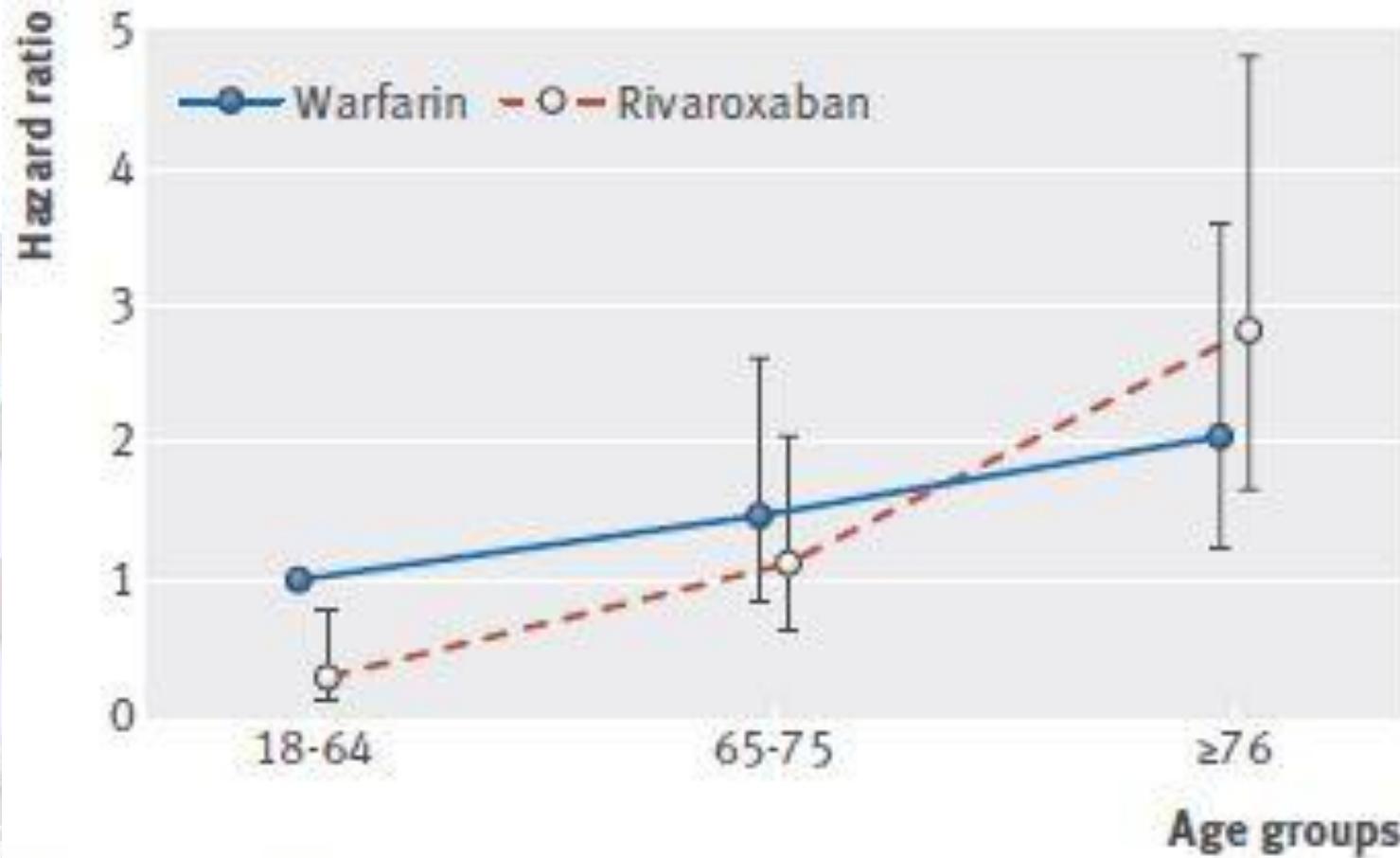
Rivaroxaban 20 mg/24 h
Edoxaban 60 mg/24 h

Mal control de anticoagulación con Sintrom

Cualquier nuevo anticoagulante oral, según perfil del paciente

SANGRADO BAJO NACO





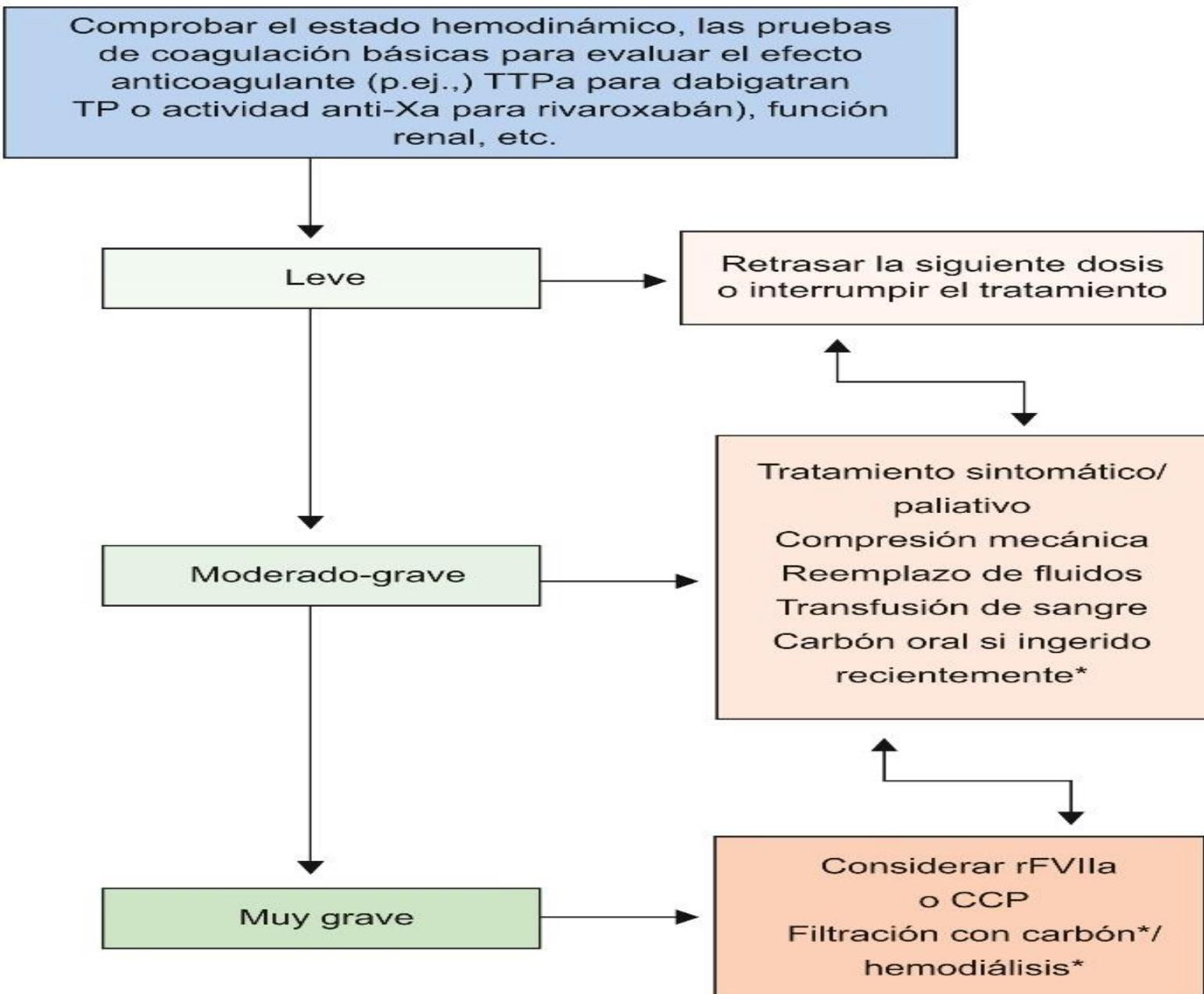
Treatment	N
Warfarin	1649
Rivaroxaban	1608

Treatment	N
Warfarin	1908
Rivaroxaban	1976

Treatment	N
Warfarin	1609
Rivaroxaban	1582

Fig 3 | Rivaroxaban versus warfarin patients with atrial fibrillation: treatment effect by age

Paciente que toma NACO y se presenta con hemorragia



**Interrupción
preoperatoria
de AOD**

Dabigatrán

Apixabán-Rivaroxabán

Bajo riesgo
hemorragia

Alto riesgo
hemorragia

Bajo riesgo
hemorragia

Alto riesgo
hemorragia

DCr \geq 80 mL/min

\geq 24 horas

\geq 48 horas

\geq 24 horas

\geq 48 horas

DCr 50-80 mL/min

\geq 36 horas

\geq 72 horas

\geq 24 horas

\geq 48 horas

DCr 30-50 mL/min

\geq 48 horas

\geq 96 horas

\geq 24 horas

\geq 48 horas

DCr 15-30 mL/min

NA

NA

\geq 36 horas

\geq 48 horas

**Reinicio
postoperatorio
de AOD**

Bajo riesgo hemorragia

Alto riesgo hemorragia



Reiniciar AOD 6-8 horas postqx



Inmovilización

- HBPM profiláctica 6-8 horas postqx
- Reiniciar AOD 48-72 horas postqx



No inmovilización

- Reiniciar AOD 48-72 horas postqx

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN

