

Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales tradicionales

4ª Jornada Regional
Economía de la Salud
“Resultados en Salud”

Hospital Los Arcos
Mar Menor
24 de Mayo 2012



Inscripciones: www.programaemca.org/economiasalud4



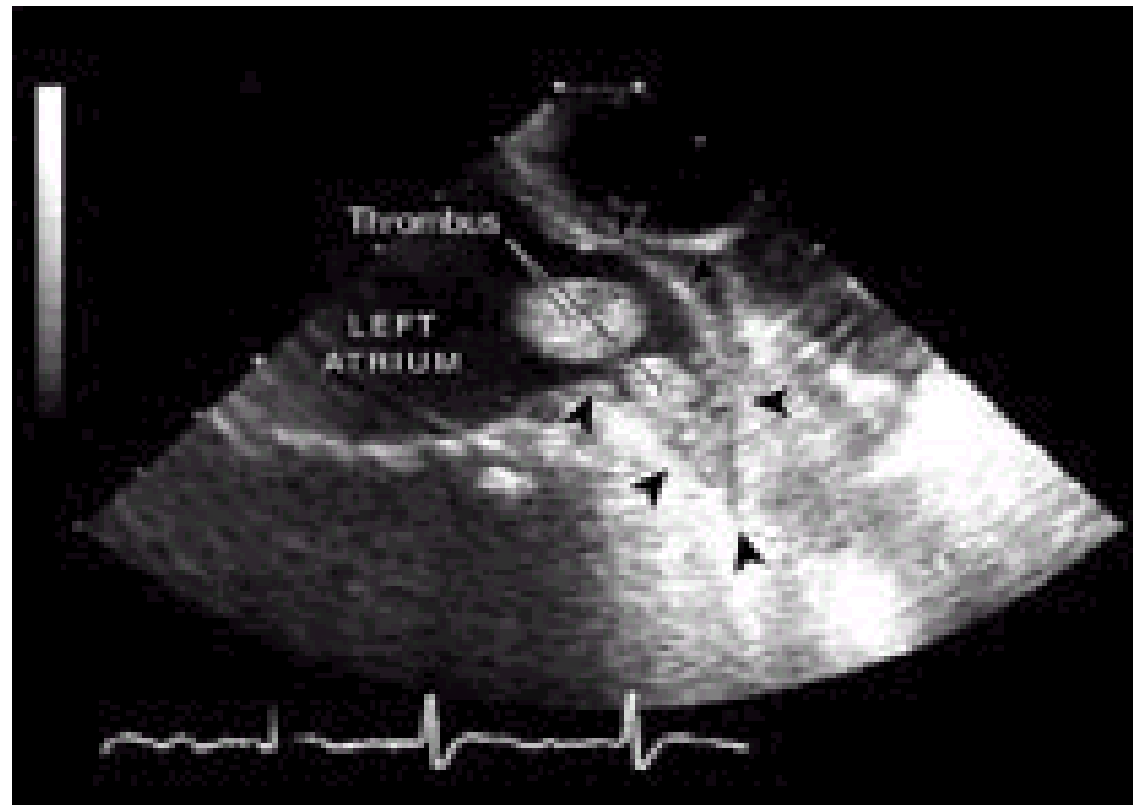
Francisco Marín
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia



Declaración de potenciales conflictos de intereses

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:

- Honorarios por consultoría: Bayer, Genzyme y Boehringer-Ingelheim
- Becas de Investigación: Abbott, Boston Scientific, Shire, Roche Diagnostica y Genzyme
- Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas: Daiichi-Sankyo, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Menarini y Boston Scientific



Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study

Philip A. Wolf, MD; Robert D. Abbott, PhD; and William B. Kannel, MD

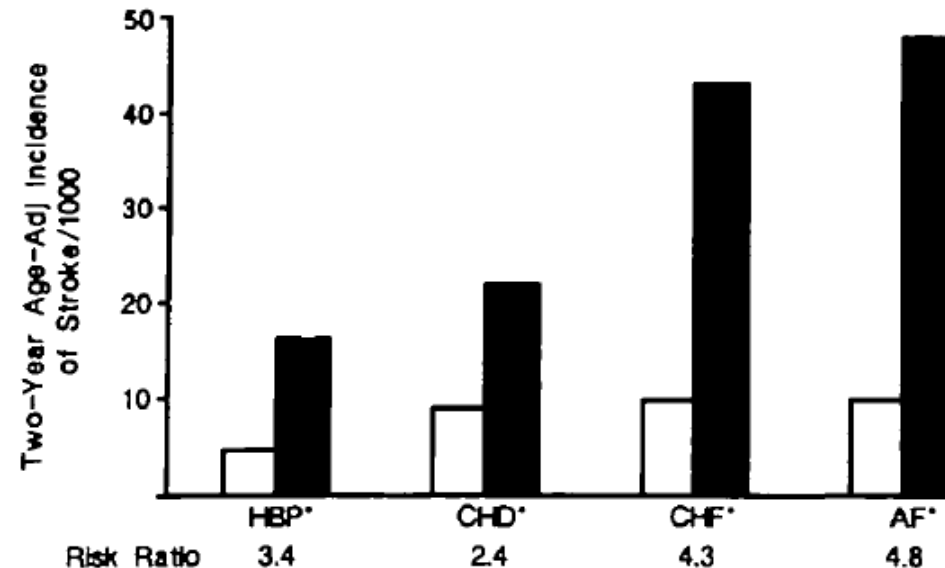


TABLE 2. Estimated Relative Risk of Stroke for Persons With Given Cardiovascular Condition Compared to Those Without Condition by Age

Cardiovascular condition	Age group			
	50–59 yr	60–69 yr	70–79 yr	80–89 yr
Hypertension*	3.5†	3.2†	2.5†	1.7
Coronary heart disease‡	2.9†	2.0†	1.7§	0.7
Cardiac failure‡	3.9§	2.4†	2.2†	1.7
Atrial fibrillation	4.0†	2.6†	3.3†	4.5†

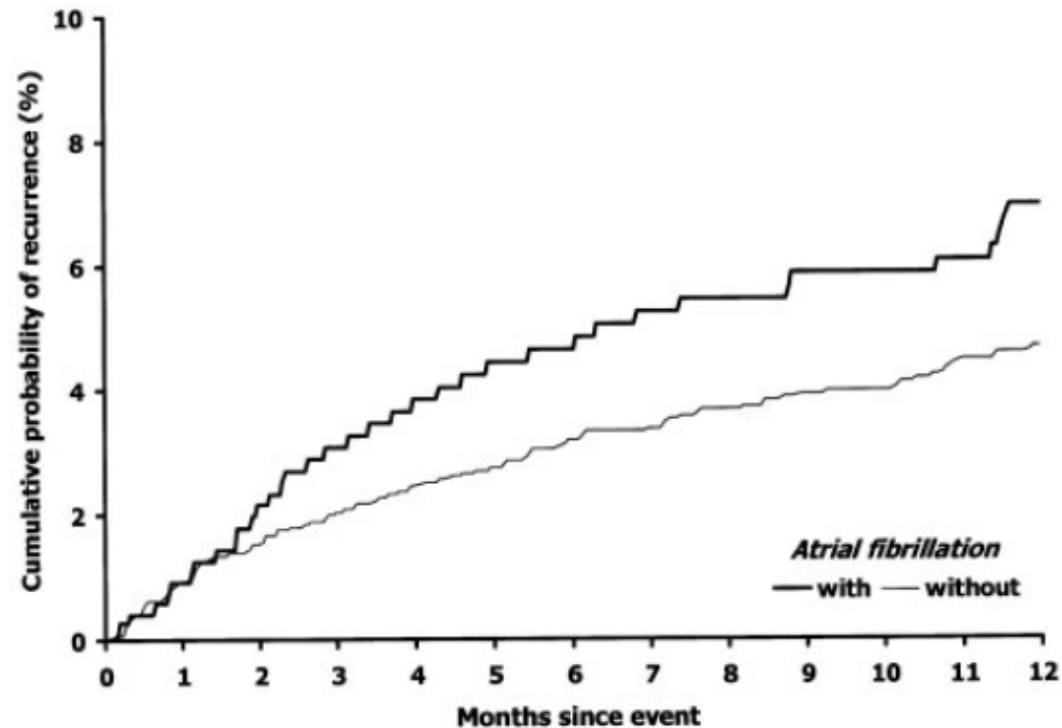
La edad avanzada no reduce su impacto sobre el riesgo embólico en la FA
 La población anciana es particularmente vulnerable al ictus en presencia de FA

Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke

Results From a Population-Based Study

Carmine Marini, MD; Federica De Santis, MD; Simona Sacco, MD; Tommasina Russo, MD;
Luigi Olivieri, MD; Rocco Totaro, MD; Antonio Carolei, MD

Stroke June 2005



Además los ictus en pacientes con fibrilación auricular, tienen una mayor mortalidad y las consecuencias son mas devastadoras

Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation

Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD

19 June 2007 | *Annals of Internal Medicine*

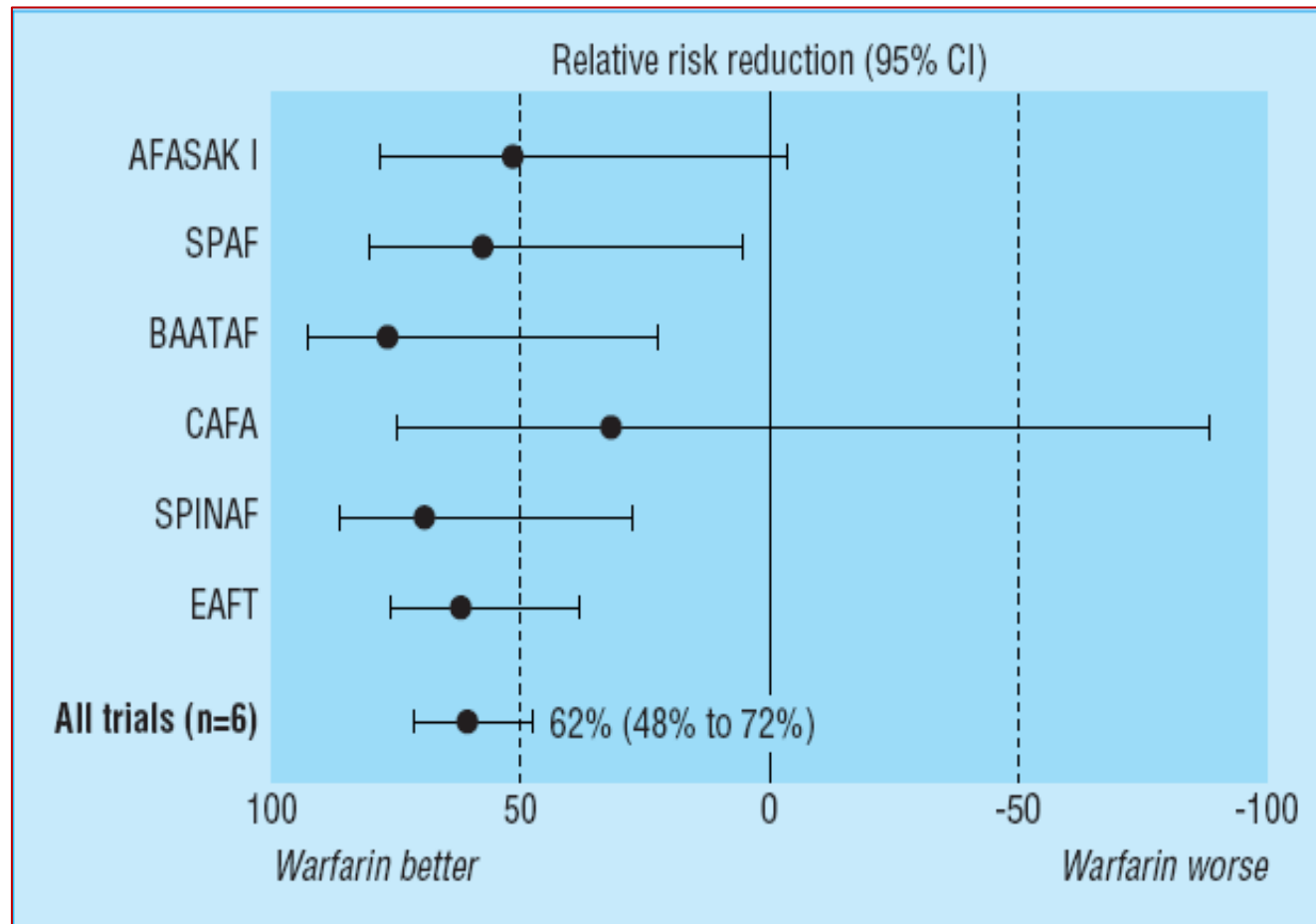


Table 2. Crude Rates of Thromboembolism and Major Hemorrhage During Follow-up by Warfarin Exposure*

Event Type	Warfarin Status		Crude Rate Ratio (95% CI)
	Taking	Not Taking	
Ischemic stroke			
No. of events	141	231	
Event rate (95% CI)†	1.11 (0.94-1.31)	1.88 (1.65-2.14)	0.59 (0.48-0.73)
Other thromboembolism			
No. of events	7	18	
Event rate (95% CI)†	0.05 (0.03-0.11)	0.15 (0.09-0.23)	0.37 (0.16-0.89)
Intracranial hemorrhage			
No. of events	59	29	
Event rate (95% CI)†	0.46 (0.35-0.59)	0.23 (0.16-0.34)	1.94 (1.25-3.03)
Gastrointestinal hemorrhage			
No. of events	118	119	
Event rate (95% CI)†	0.91 (0.76-1.09)	0.96 (0.80-1.15)	0.95 (0.73-1.22)
Other hemorrhage			
No. of events	19	11	
Event rate (95% CI)†	0.15 (0.09-0.23)	0.09 (0.05-0.16)	1.65 (0.79-3.47)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Represents analyses of 11 526 patients with nonvalvular atrial fibrillation and no known contraindications to anticoagulation at baseline.

†The event rate is per 100 person-years.

0

1

2

3

Years

CHADS₂

C Congestive heart failure

H Hypertension

A Age ≥ 75 years

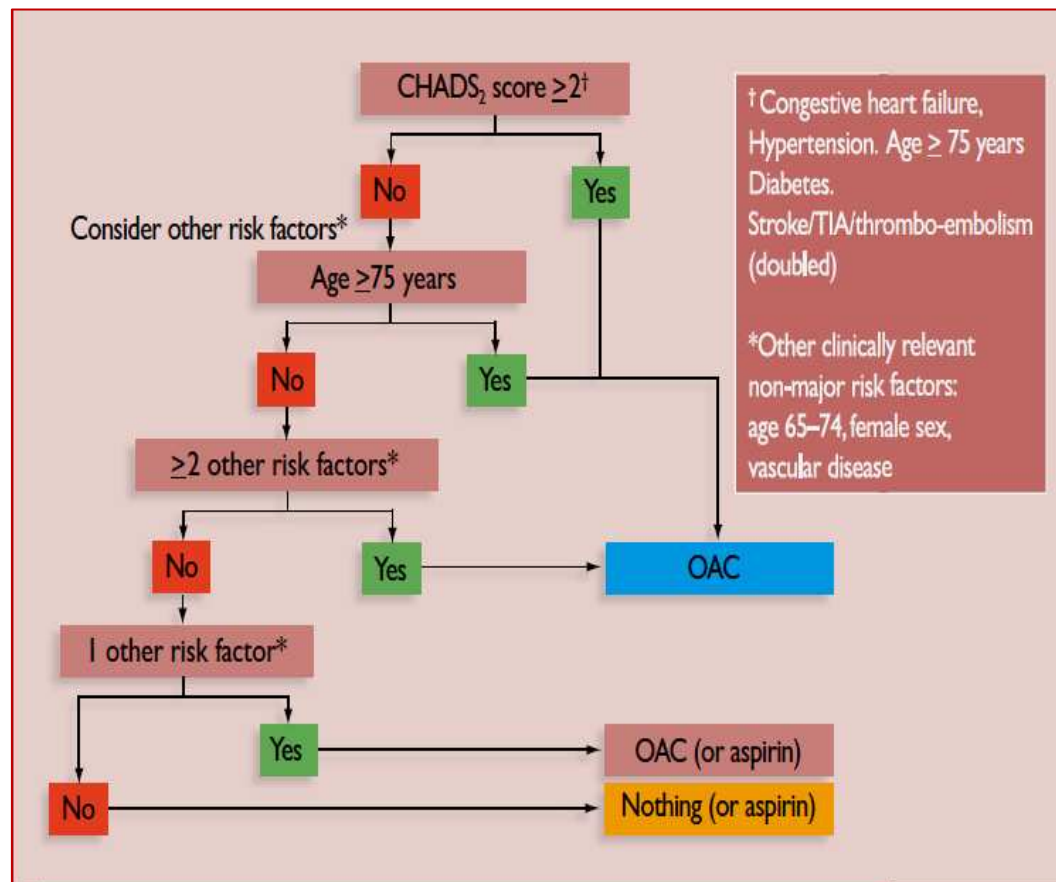
D Diabetes

S₂ Stroke or Transient ischaemic attack

Guidelines for the management of atrial fibrillation



ESC GUIDELINES



Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

Tratamiento anticoagulante

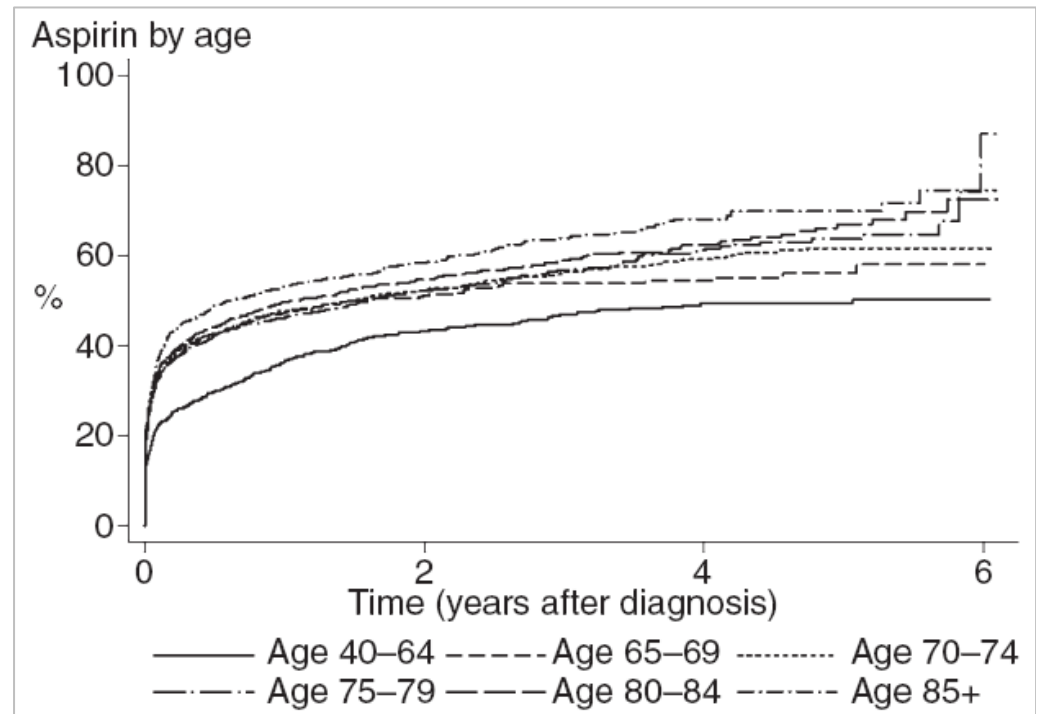
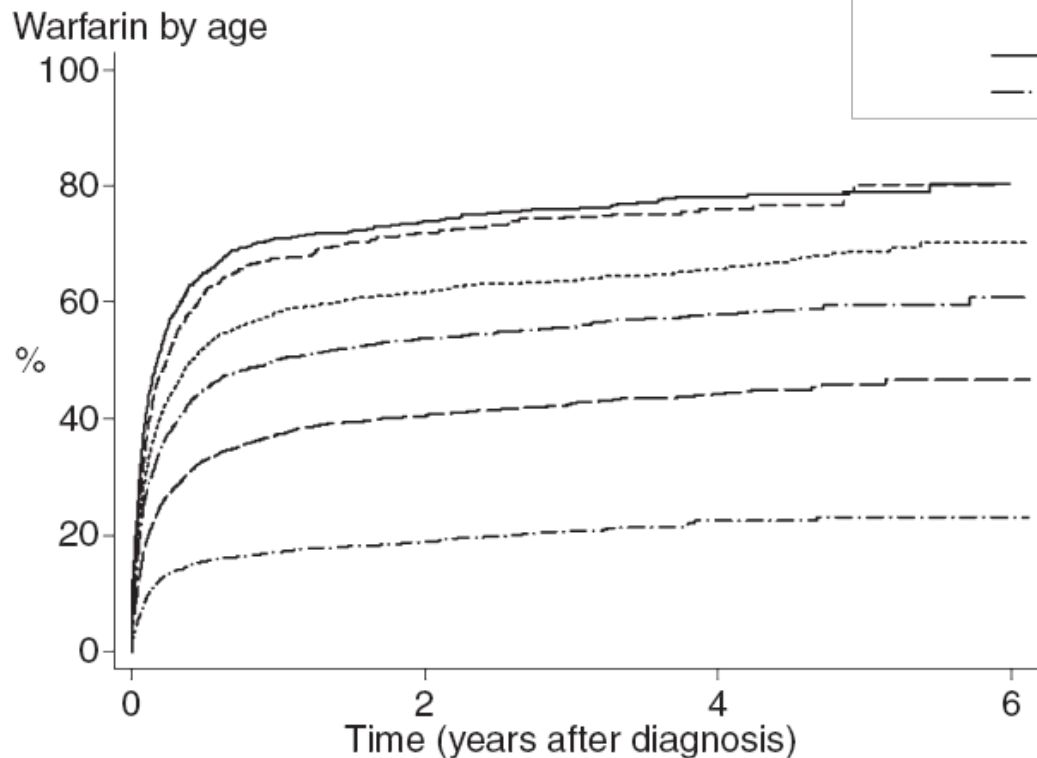
Reducción de eventos
trombóticos



Incremento del
riesgo
hemorrágico

Proporción de pacientes con FA en quienes se inicia anticoagulación o aspirina dependiendo de la edad

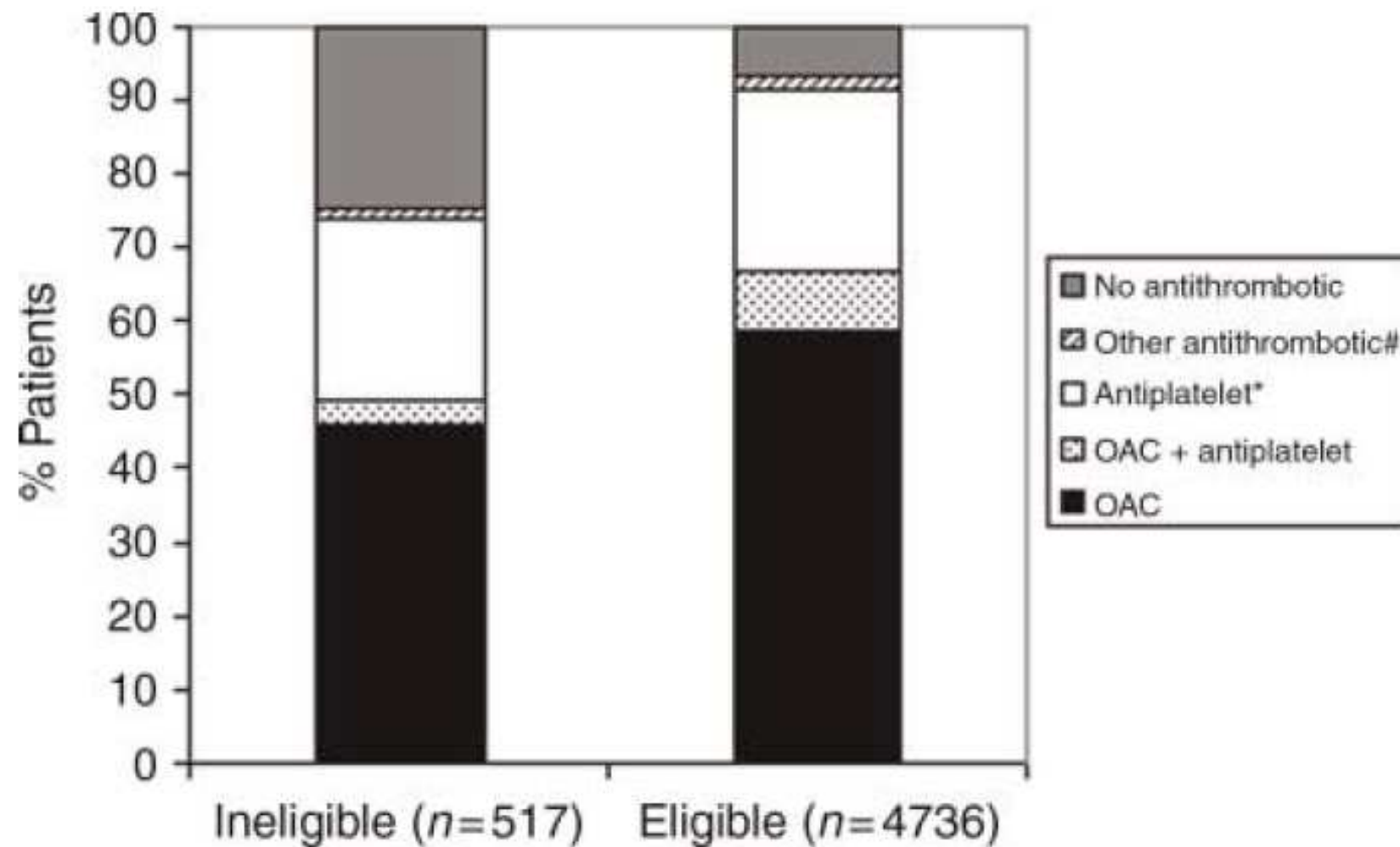
Gallagher et al
J Thromb Haemost 2008; 6: 1500–6.



N=41.910
FA crónica

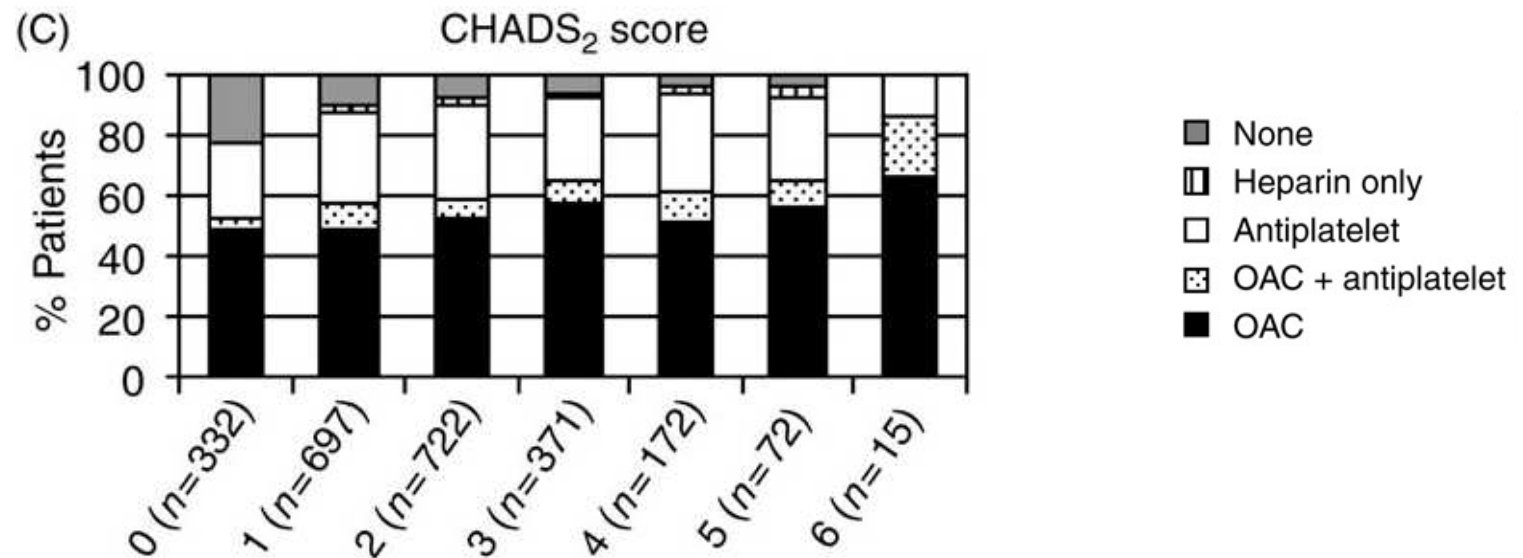
Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries

The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation



Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation

European Heart Journal (2006)



La prescripción del tratamiento antitrombótico aumenta al incrementarse el riesgo embólico.

Sin embargo, el 50% de los de bajo riesgo lo reciben

Warfarin vs aspirin for stroke prevention in an elderly community population with AF: The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA

Mant et al

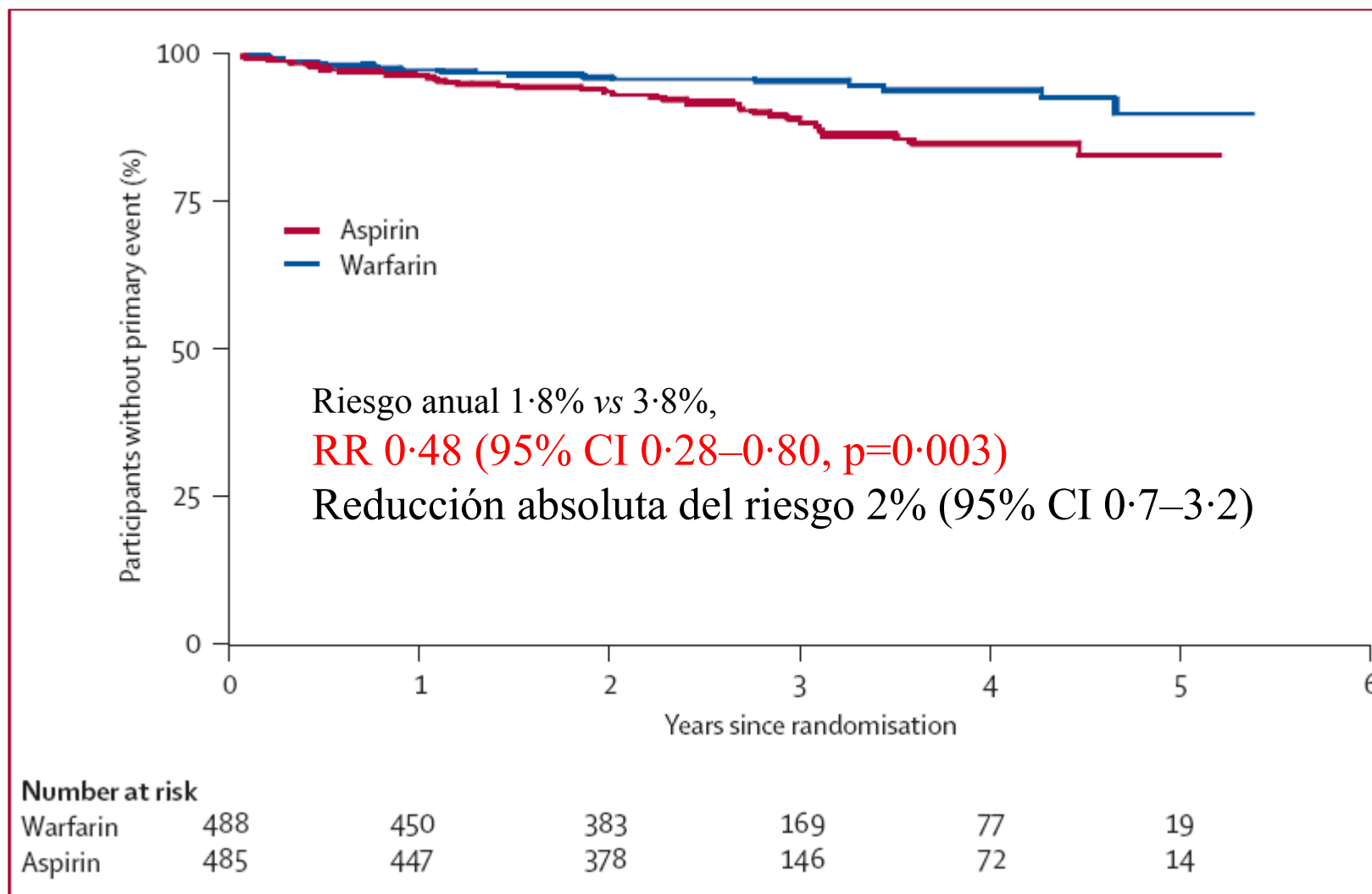
Lancet 2007; 370: 493–503

- Pacientes de mas de 75 años desde consultas de atención primaria
- Se comparó el tratamiento con:
 - warfarina (objetivo INR 2.5);
 - aspirina 75mg
- Objetivo primario: ACV fatal o no fatal (isquémico o hemorrágico), hemorragia intracraneal o embolismo sistémico

	Warfarin	Aspirin
Number of patients	488	485
Age (years)	81.5 (4.3)	81.5 (4.2)
Age group		
75–79	197 (40%)	200 (41%)
80–84	196 (40%)	190 (39%)
≥85	95 (19%)	95 (20%)
Male	267 (55%)	264 (54%)
Method of identification		
Practice register	342 (70%)	341 (70%)
Screening	146 (30%)	144 (30%)
CHADS2 score*		
1–2	349 (72%)	349 (72%)
3–6	139 (28%)	136 (28%)
On warfarin	194 (40%)	187 (39%)
On aspirin	203 (42%)	204 (42%)
History of stroke or TIA	64 (13%)	60 (12%)
History of hypertension	259 (53%)	269 (55%)
Systolic BP (mm Hg)	139.9 (19.2)	141.3 (19.9)
Diastolic BP (mm Hg)	78.1 (11.1)	78.9 (12.5)
Systolic BP (mm Hg)		
≤160	426 (87%)	408 (84%)
>160	62 (13%)	77 (16%)
Diabetes mellitus	68 (14%)	61 (13%)
Heart failure	96 (20%)	94 (19%)
Myocardial infarction	47 (10%)	56 (12%)
Angina	80 (16%)	75 (15%)

Resultados BAFTA

Mant et al Lancet 2007; 370: 493–503



Elección del tratamiento antitrombótico en ancianos y el riesgo de caídas

Man-Son-Hing et al Arch Intern Med. 1999;159(7):677-85

- Modelo de decisión analítica de Markov ...

En pacientes con riesgo medio de ictus y de caídas ...

- Warfarina se asocia con una esperanza de vida ajustada de 12.90 años por paciente;
- Aspirina con 11.17 años; y
- La no indicación de tratamiento antitrombótico de 10.15 años.

‘La población anciana tiene un riesgo estimado de 1.81 caídas por año

.... las personas que toman warfarina se deberían caer **295** (535/1.81) veces al año para que la terapia anticoagulante no fuera la óptima.’

Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment*

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Sam Schulman, MD, PhD; Rebecca J. Beyth, MD, MSc; Clive Kearon, MD, PhD; and Mark N. Levine, MD, MSc

El principal problema del tratamiento anticoagulante es la aparición de complicaciones hemorrágicas

Los determinantes mas aceptados de las hemorragias mayores en los pacientes anticoagulados son:

- **Intensidad del efecto anticoagulante**
- **Características del paciente**
- **Uso concomitante de fármacos que interfieren con la hemostasia**
- **Duración del tratamiento**



El riesgo de hemorragia intracraneal es doble con warfarina en comparación con aspirina. Aunque el incremento del riesgo absoluto es pequeño (0,2% por año)

Implicaciones pronósticas del sangrado

Corto plazo

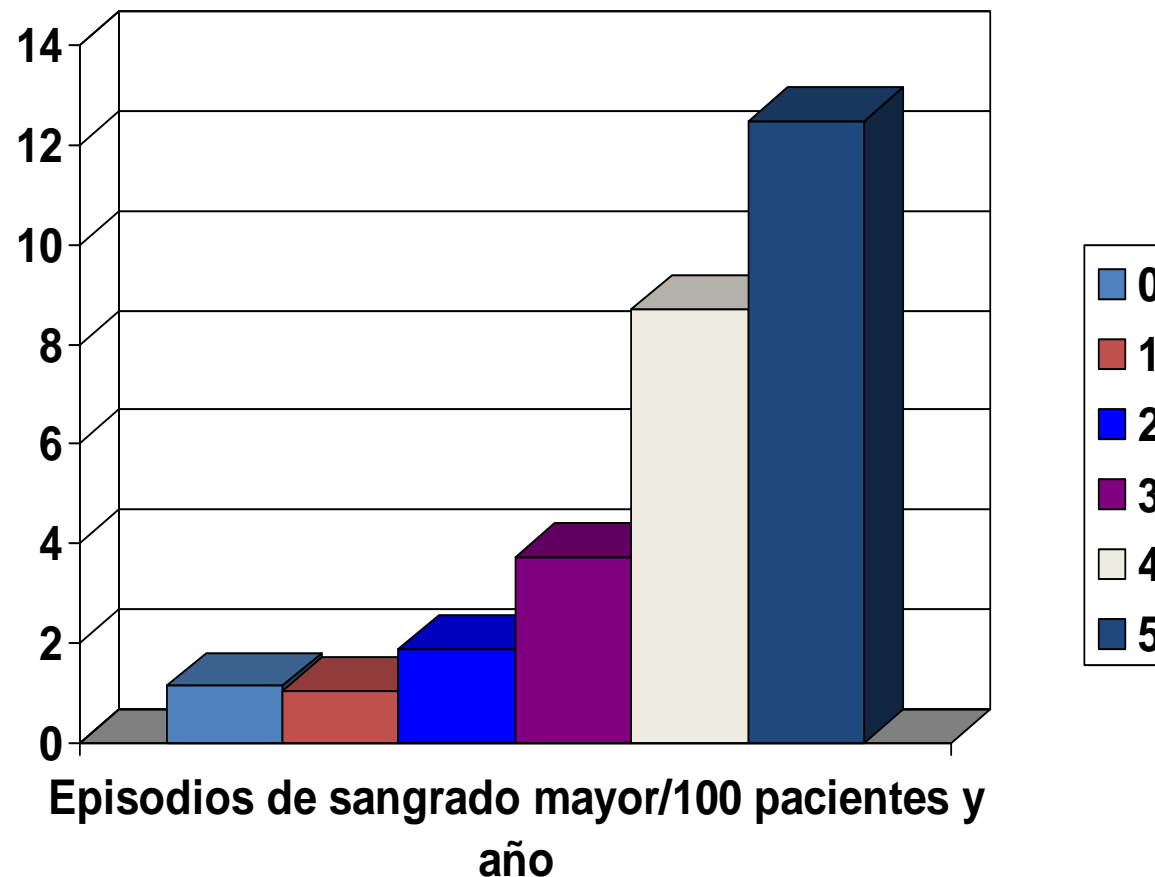
- Relacionadas con la localización del sangrado
 - Intracraneal, derrame pericárdico, ...
- Deterioro de la perfusión periférica
- Activación del sistema simpático, vasoconstricción y estado protrombótico
- Incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto
- Impacto negativo de las transfusiones
- Suspensión de la anticoagulación

Medio y largo plazo

- Modificación del tratamiento antitrombótico

A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey

R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat, C. B. de Vos, H. J. G. M. Crijns and G. Y. H. Lip



**Escala de
sangrado
HAS-BLED**

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)



Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

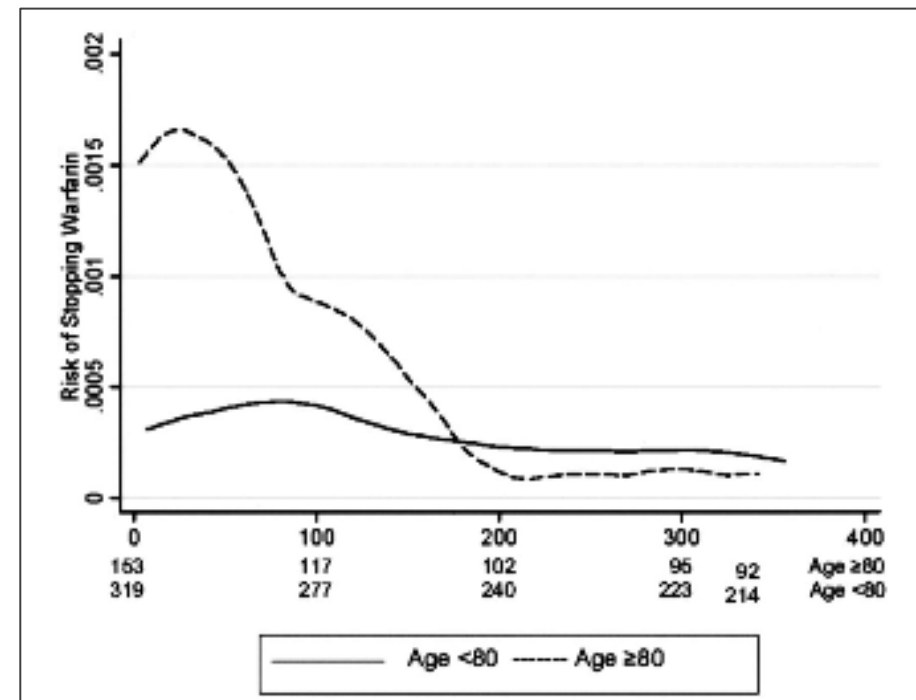
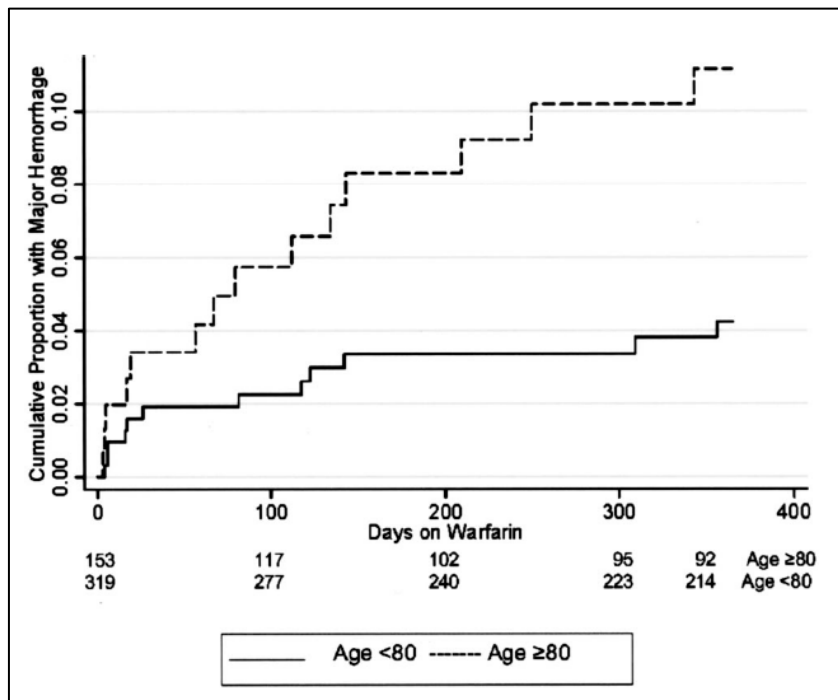
“una puntuación de ≥ 3 indica ‘alto riesgo de sangrado’, y se deberá tener especial precaución y revisiones periódicas en aquellos pacientes que precisen tratamiento antitrombótico

Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation

Elaine M. Hylek, MD, MPH; Carmella Evans-Molina, MD; Carol Shea, RN;
Lori E. Henault, MPH; Susan Regan, PhD

Circulation 2007

Tasa de sangrado mayor: 13,08/100 pacientes-año vs 4.75/100 pacientes-año



Las tasas publicadas de sangrado mayor, que se derivan de cohortes de pacientes más jóvenes podrían infraestimar el verdadero riesgo de sangrado en la práctica diaria

Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based

Marcel Levi,¹ G. Kees Hovingh,¹ Suzanne C. Cannegieter,² Marinus Vermeulen,³ Harry R. Büller,¹ and Frits R. Rosendaal²

Blood 2008; 111: 4471-6

	AF patients with bleeding, cases	AF patients without bleeding, controls	OR (95% CI)
n	638	648	—
No exclusion criteria	374 (58.6%)	490 (75.6%)	—
1 exclusion criterion	121 (19.0%)	71 (15.2%)	3.3 (2.3-4.7)
2 exclusion criteria	128 (20.0%)	83 (12.8%)	4.5 (3.0-6.7)
More than 2 exclusion criteria	15 (2.4%)	4 (0.6%)	20.6 (6.2-68.6)

El riesgo de sangrado se incrementa claramente, conforme aumenta el número de criterios de exclusión para participar en un ensayo clínico sobre anticoagulación

Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Gregory Y.H. Lip (Chair)^{1*†}, Felicita Andreotti^{2†‡}, Laurent Fauchier^{3†}, Kurt Huber^{4*†}, Elaine Hylek^{5†}, Eve Knight^{6†}, Deirdre A. Lane^{1†}, Marcel Levi^{7†}, Francisco Marin^{8†}, Gualtiero Palareti^{9†}, and Paulus Kirchhof (Co-chair)^{10†} **EHRA POSITION PAPER**



Light blue indicates minor stroke; dark blue, major stroke. Smiling faces indicate no stroke or major bleeding.

	Whole cohort (n=132,372)					HAS-BLED score ≤2 (n=93,826)	HAS-BLED score ≥3 (n=38,546)	No preMI (n=112,916)	With preMI (n=19,456)
	Years of exposure	TE events	Hazard ratio (CI)*	Hazard ratio (CI)†	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡
High (2–9)									
VKA only	93,560	2,696	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
No treatment	132,737	8,380	1.93 (1.85–2.02)	1.72 (1.64–1.79)	1.86 (1.78–1.95)	1.94 (1.84–2.05)	1.77 (1.65–1.89)	1.92 (1.83–2.01)	1.59 (1.43–1.77)
ASA only	81,832	5,180	2.01 (1.92–2.11)	1.73 (1.65–1.81)	1.81 (1.73–1.90)	1.96 (1.84–2.08)	1.60 (1.49–1.72)	1.90 (1.80–2.00)	1.45 (1.30–1.61)
VKA + ASA	22,149	838	1.13 (1.04–1.22)	1.15 (1.06–1.24)	1.14 (1.06–1.23)	1.23 (1.09–1.38)	1.00 (0.90–1.11)	1.16 (1.06–1.27)	1.02 (0.87–1.19)

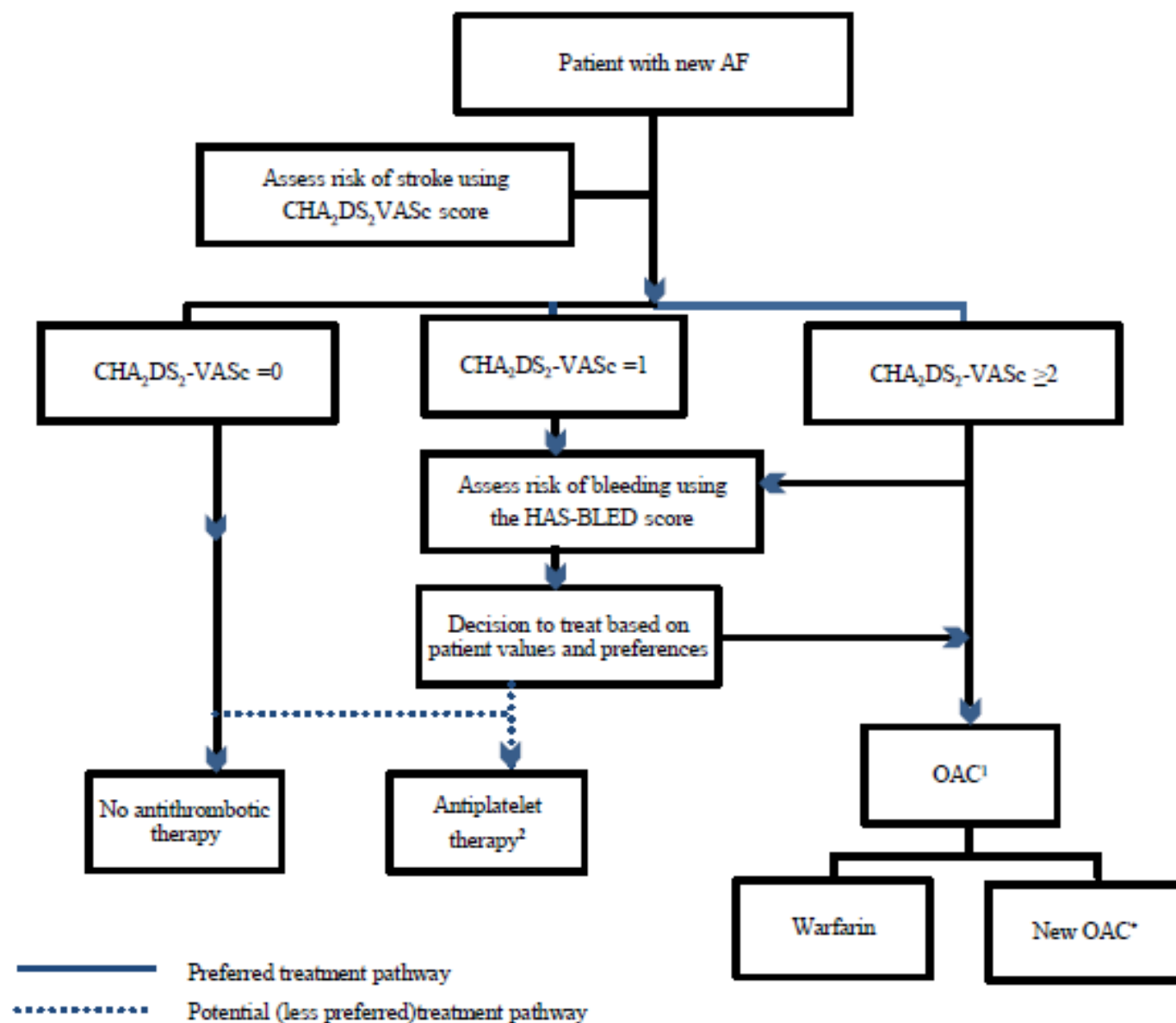
ASA: acetylsalicylic acid; CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED: see text; CI: confidence interval; preMI: previous myocardial infarction; TE: thromboembolism; VKA: vitamin K antagonist. * Unadjusted. † Adjusted for gender and age. ‡ Adjusted for all baseline characteristics.

Prevención de ictus

	Whole cohort (n=132,372)					HAS-BLED score ≤2 (n=93,826)	HAS-BLED score ≥3 (n=38,546)	No preMI (n=112,916)	With preMI (n=19,456)
	Years of exposure	Bleeding events	Hazard ratio (CI)*	Hazard ratio (CI)†	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡	Hazard ratio (CI)‡
High (2–9)									
VKA only	93,634	4,061	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
No treatment	130,172	5,135	0.91 (0.87–0.95)	0.86 (0.83–0.90)	0.84 (0.81–0.88)	0.79 (0.75–0.84)	0.94 (0.88–1.01)	0.85 (0.81–0.89)	0.78 (0.71–0.87)
ASA only	82,638	3,682	1.04 (0.99–1.08)	0.94 (0.90–0.98)	0.93 (0.89–0.97)	0.91 (0.85–0.97)	0.92 (0.86–0.99)	0.95 (0.91–1.00)	0.82 (0.74–0.91)
VKA + ASA	22,137	1,669	1.66 (1.56–1.75)	1.63 (1.54–1.72)	1.64 (1.55–1.74)	1.76 (1.62–1.91)	1.47 (1.34–1.60)	1.69 (1.58–1.80)	1.46 (1.29–1.64)

ASA: acetylsalicylic acid; CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED: see text; CI: confidence interval; preMI: previous myocardial infarction; VKA: vitamin K antagonist. * Unadjusted. † Adjusted for gender and age. ‡ Adjusted for all baseline characteristics.

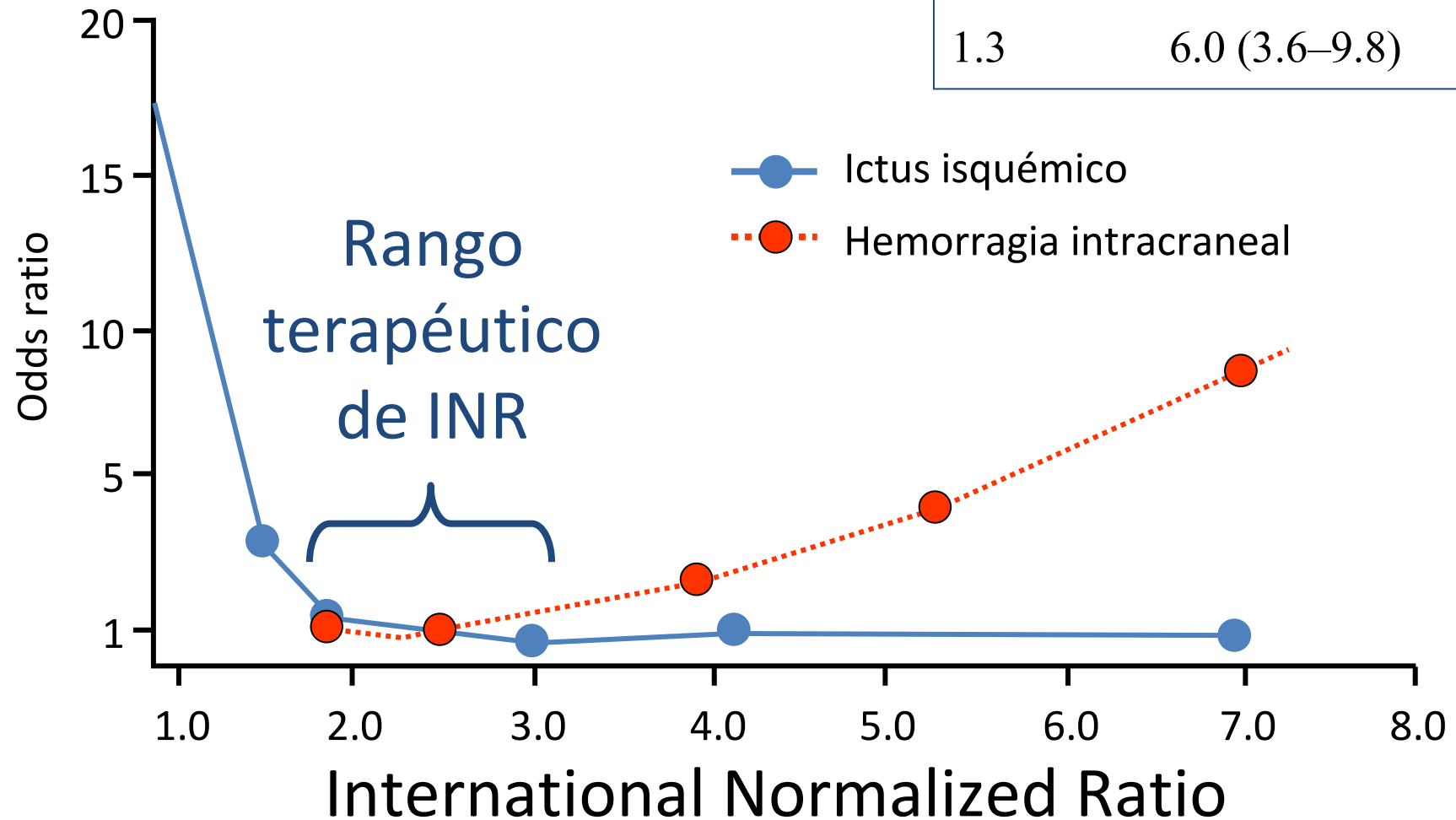
Riesgo de sangrado



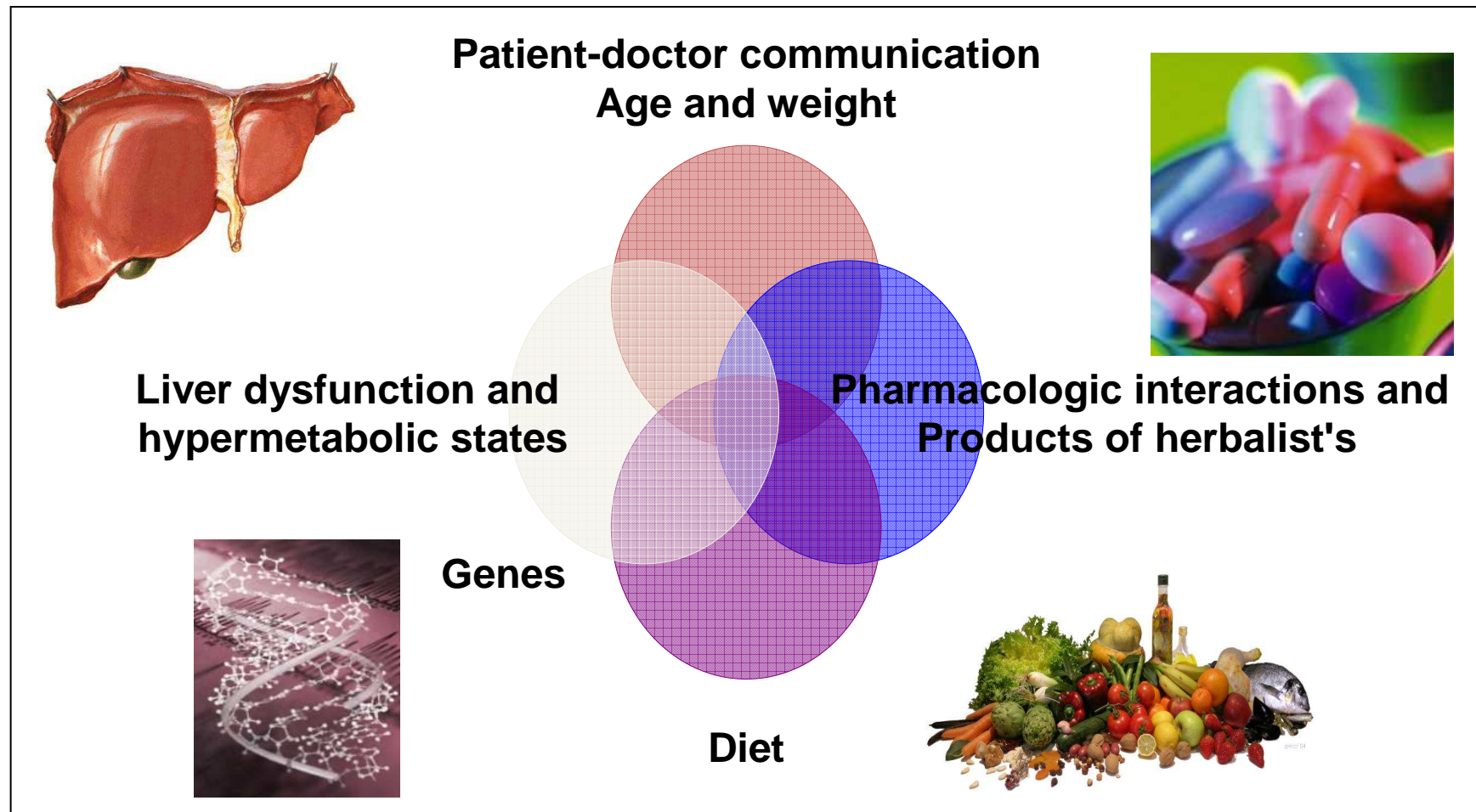
Rango terapéutico de la anticoagulación

Valor del INR en el momento del ictus o hemorragia intracraneal en pacientes con FA

INR	Riesgo de ictus <i>Odds ratio (IC 95%)</i>
1.7	2.0 (1.6–2.4)
1.5	3.3 (2.4–4.6)
1.3	6.0 (3.6–9.8)



FACTORES QUE INFLUYEN EN EL EFECTO DE LOS FARMACOS ANTICOAGULANTES



Interacciones farmacológicas de los fármacos ACO

Incrementan el INR

Specific Drugs Reported		
acetaminophen alcohol† allopurinol aminosalicylic acid amiodarone HCl argatroban aspirin atenolol atorvastatin† azithromycin bivalirudin capecitabine cefamandole cefazolin cefoperazone cefotetan cefoxitin ceftriaxone celecoxib cerivastatin chenodiol chloramphenicol chloral hydrate† chlorpropamide cholestyramine† cimetidine ciprofloxacin cisapride clarithromycin clofibrate COUMADIN overdose cyclophosphamide† danazol dextran dextrothyroxine diazoxide diclofenac dicumarol diflunisal disulfiram doxycycline erythromycin esomeprazole ethacrynic acid ezetimibe	fenofibrate fenoprofen fluconazole fluorouracil fluoxetine flutamide fluvastatin fluvoxamine gefitinib gemfibrozil glucagon halothane heparin ibuprofen ifosfamide indomethacin influenza virus vaccine itraconazole ketoprofen ketorolac lansoprazole lepirudin levamisole levofloxacin levothyroxine liothyronine lovastatin mefenamic acid methimazole† methyl dopa methylphenidate methylsalicylate ointment (topical) metronidazole miconazole (intravaginal, oral, systemic) moricizine hydrochloride† nalidixic acid naproxen neomycin norfloxacin ofloxacin olsalazine omeprazole oxandrolone oxaprozin	oxymetholone pantoprazole paroxetine penicillin G, intravenous pentoxifylline phenylbutazone phenytoin† piperacillin piroxicam pravastatin† prednisone† propafenone propoxyphene propranolol propylthiouracil† quinidine quinine rabeprazole ranitidine† rofecoxib sertraline simvastatin stanozolol streptokinase sulfamethizole sulfamethoxazole sulfinpyrazone sulfisoxazole sulindac tamoxifen tetracycline thyroid ticarcillin ticlopidine tissue plasminogen activator (t-PA) tolbutamide tramadol trimethoprim/sulfamethoxazole urokinase valdecoxib valproate vitamin E zafirlukast zileuton

Reducen el INR

Specific Drugs Reported		
alcohol† aminoglutethimide amobarbital atorvastatin† azathioprine butabarbital butalbital carbamazepine chloral hydrate† chlorthalidone cholestyramine† clozapine corticotropin cortisone	COUMADIN underdosage cyclophosphamide† dicloxacillin ethchlorvynol glutethimide griseofulvin haloperidol meprobamate 6-mercaptopurine methimazole† moricizine hydrochloride† nafcillin paraldehyde pentobarbital phenobarbital	phenytoin† pravastatin† prednisone† primidone propylthiouracil† raloxifene ranitidine† rifampin secobarbital spironolactone sucralfate trazodone vitamin C (high dose) vitamin K

also: diet high in vitamin K
unreliable PT/INR determinations

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:

Patient:

Version 14.0

Build : Apr 29, 2008

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR:

CYP2C9 Genotype: ☐ Randomize & Blind

VKORC1-1639/3673 Genotype:

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

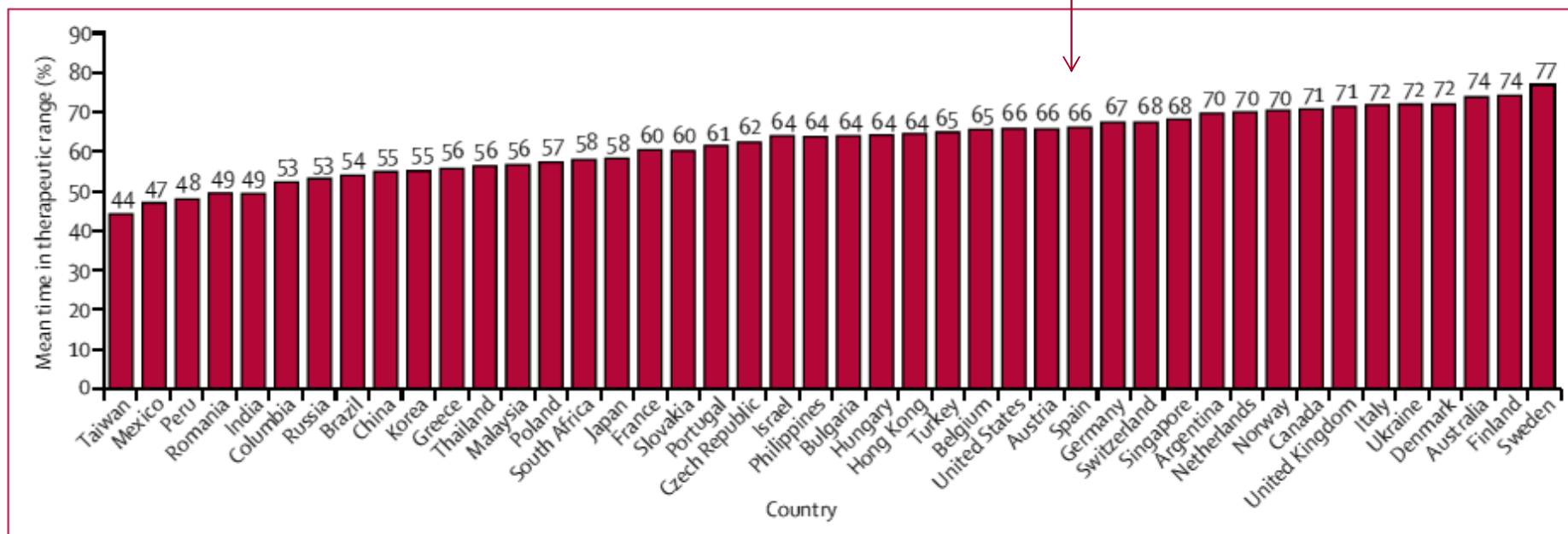
Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

☐ [Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Calidad anticoagulación (TTR)

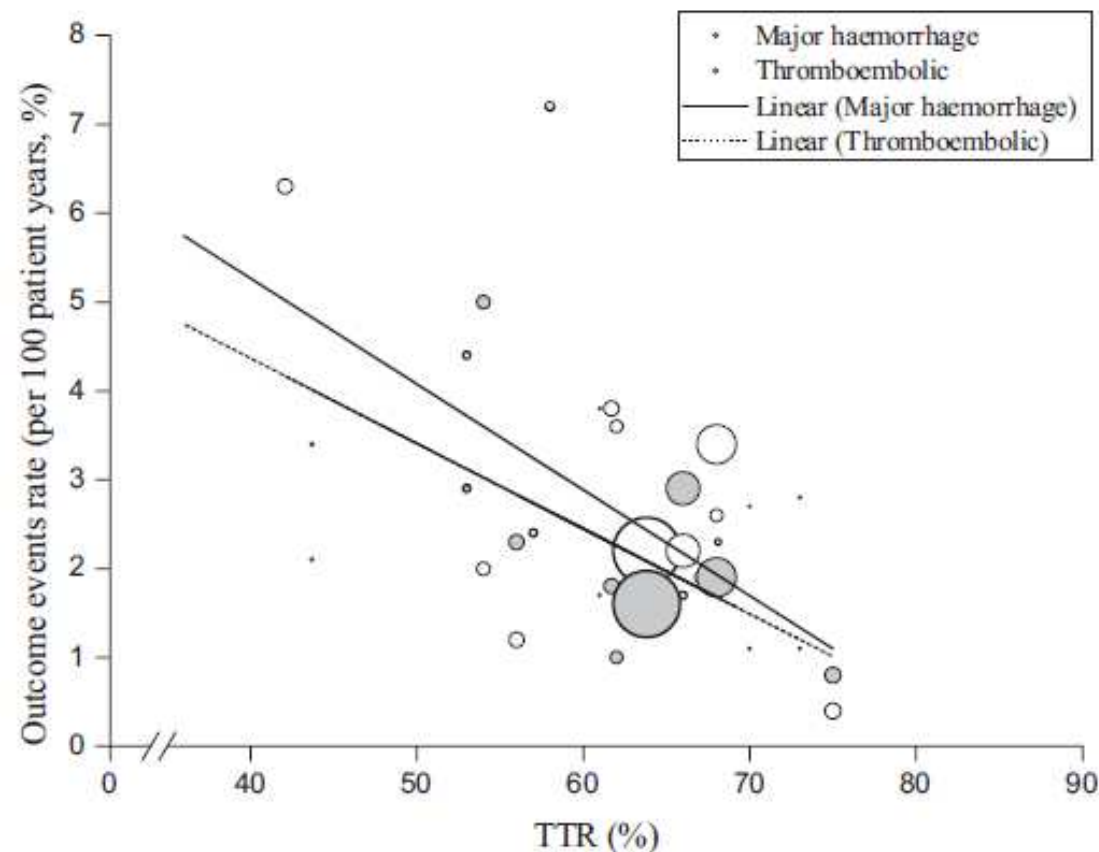


Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation

A Systematic Review

Yi Wan, MSc; Carl Heneghan, MA, MRCP; Rafael Perera, DPhil; Nia Roberts, MSc;
Jennifer Hollowell, PhD; Paul Glasziou, PhD, FRACGP; Clare Bankhead, DPhil; Yongyong Xu, PhD

Circ Cardiovasc Qual Outcomes November 2008



Limitación de los fármacos AVK

- Estrecha ventana terapéutica (INR 2–3)
 - Se requiere una monitorización del grado de anticoagulación con ajuste de la dosis
 - Conlleva una dificultad en mantener al paciente dentro del rango terapéutico, incrementando el riesgo embólico y hemorrágico
- Importante variabilidad inter e intra paciente en cuanto a la dosis respuesta al fármaco
 - Interacciones con fármacos y con la dieta
 - Farmacología no predecible
 - Comorbilidades
- Rechazo al inicio del tratamiento anticoagulante
 - Sobre todo en ancianos, debido a que se percibe como población con alto riesgo de hemorragia que puede contrarrestar los posibles beneficios
 - Miedo a la hemorragia intracraneal, que es el episodio hemorrágico más peligroso

ANTICOAGULANTE IDEAL

Un efecto anticoagulante predecible ✓

Una dosis oral fija ✓

Sin supervisión de la coagulación ✓

Sin interacciones con los alimentos ni
con otros fármacos ✓

No toxicidades inesperadas ✓

Inicio y fin rápidos de la acción ✓

Conclusiones

- La fibrilación auricular es la causa mas frecuente de embolismo, lo que supone un aumento de la morbimortalidad
- El tratamiento anticoagulante oral ha demostrado beneficio clínico con reducción de la mortalidad y de los eventos embólicos
- El tratamiento anticoagulante con AVK tiene una serie de importantes limitaciones

Son necesarias otras opciones terapéuticas para la prevención del riesgo de embolia en la fibrilación auricular



Gracias