

C O N G R È S   S O C I E T A T   C A T A L A N A

# XXV GERIATRIA GERONTOLOGIA

CONTINUES NOVETATS EN ANTICOAGULACIÓ

## FANV en el paciente renal: Paper dels ACODs vs antiVK

Dr. Aleix Cases

Universitat de Barcelona

IDIBAPS. Barcelona



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**IDIBAPS**

Institut  
D'Investigacions  
Biomèdiques  
August Pi i Sunyer



Bristol-Myers Squibb

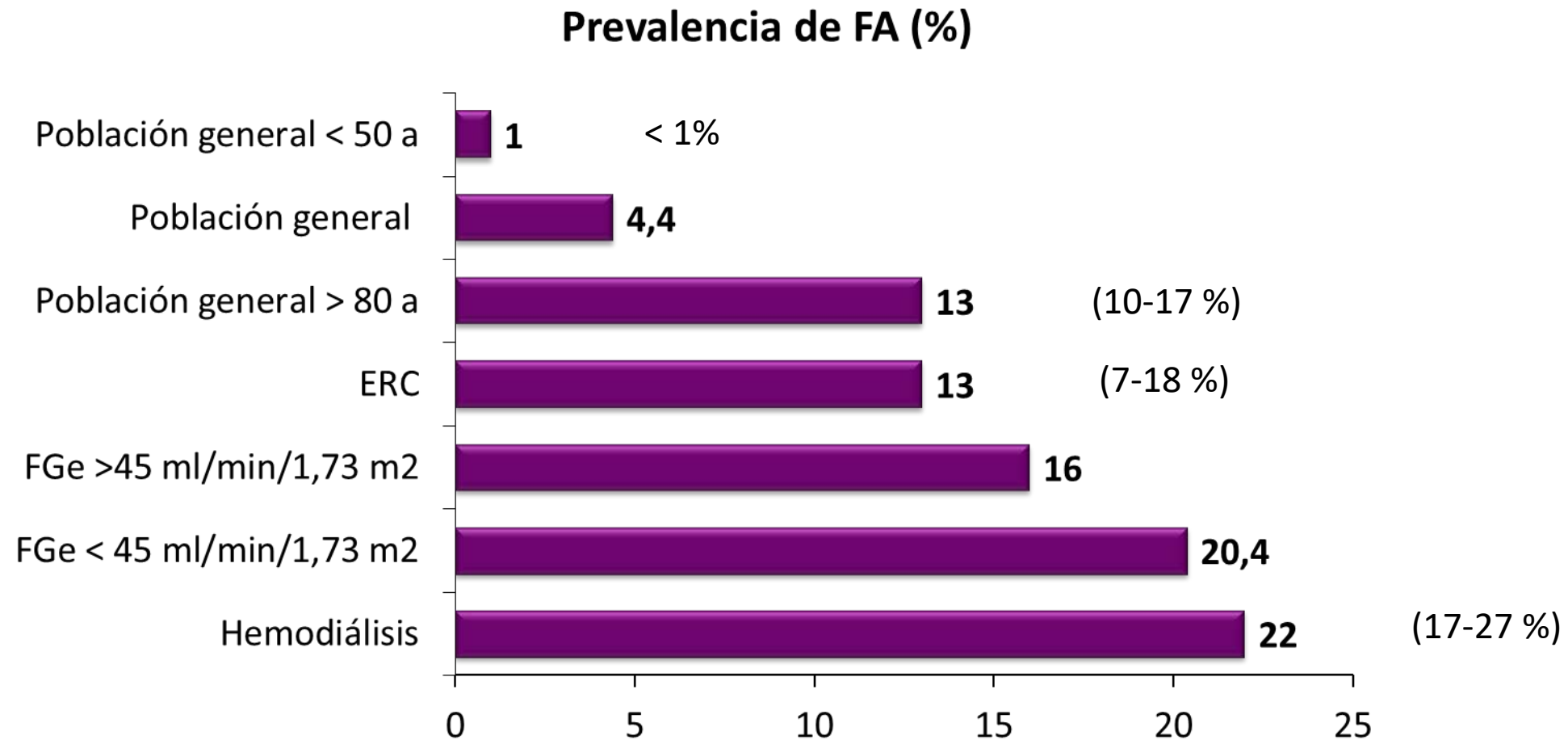




# Guión

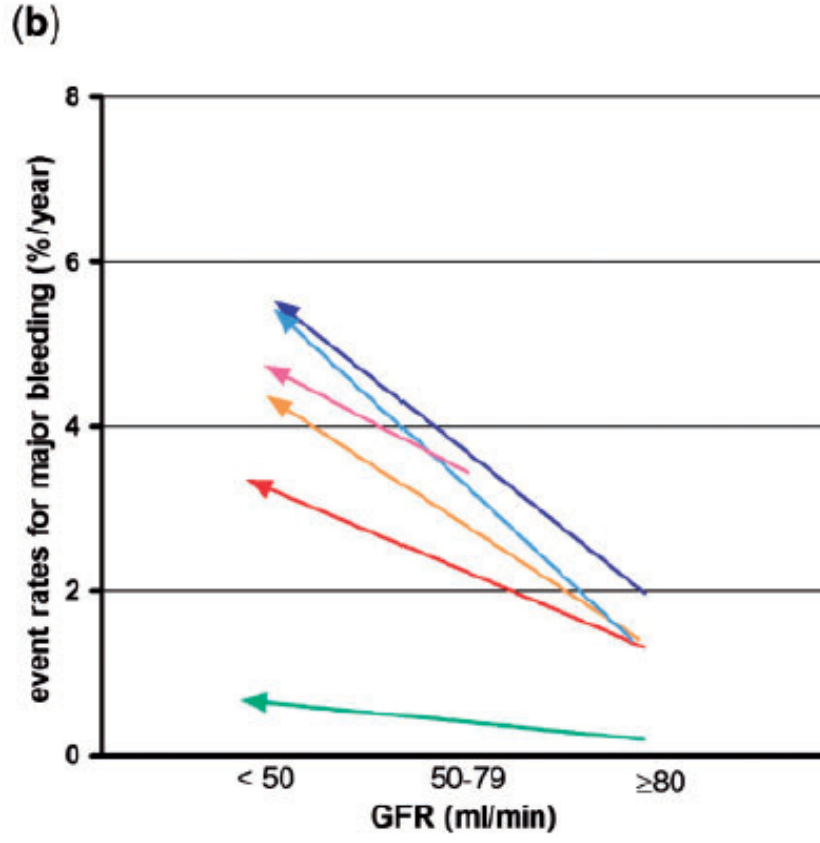
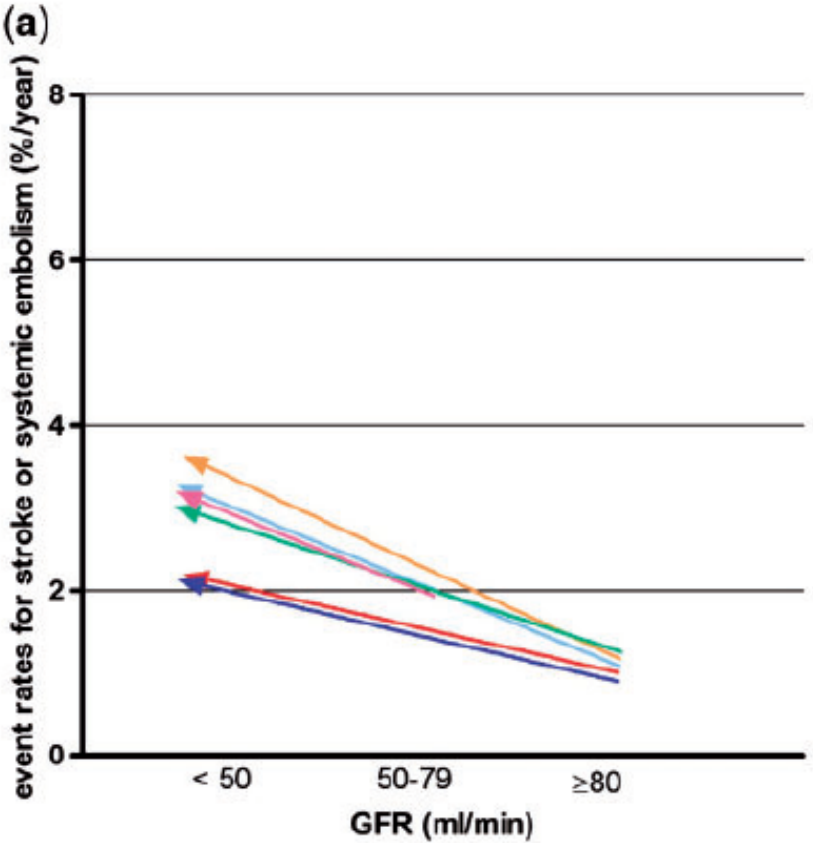
- Prevalencia de la ACxFA en los diferentes estadios de la ERC
- Importancia pronóstica de la ERC en los pacientes con ACxFA
  - Riesgo tromboembólico, de eventos CV, mortalidad y de sangrado
- Anticoagulación con AVK en los pacientes con ERC y ERC terminal
  - Evaluación del riesgo-beneficio de los AVK en los distintos estadios de ERC
  - Problemática de la anticoagulación con AVK en la ERC
- Medida de la función renal: Diferencias entre ClCr vs FGe
- ACODs en la ERC: evidencias
- Conclusiones

# Prevalencia de fibrilación auricular no valvular en ERC



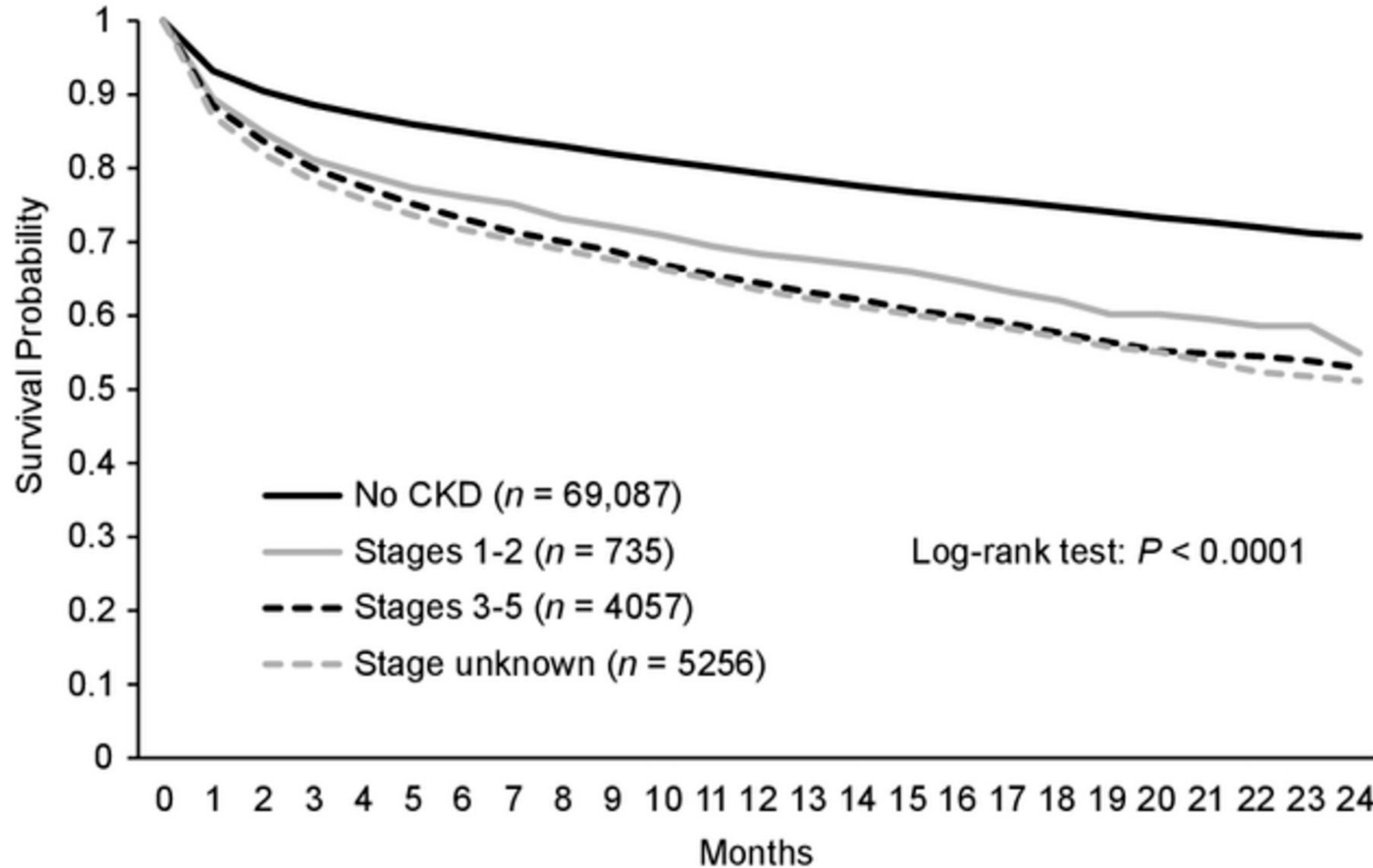
**Entre los pacientes con FA hasta un tercio tienen ERC**

# Riesgo de AVC o embolismo sistémico (A) y de sangrado (B) según estadios de ERC



- Dabigatran 150 mg
- Rivaroxaban
- Edoxaban
- Dabigatran 110 mg
- Apixaban
- Warfarin

## Supervivencia no ajustada tras una FA incidente por estadio de ERC en pacientes del Medicare en 2007–2008.





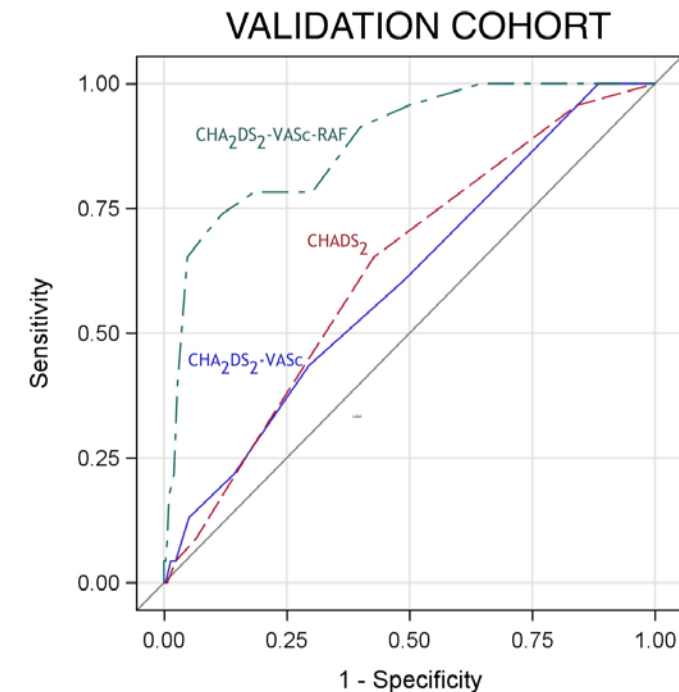
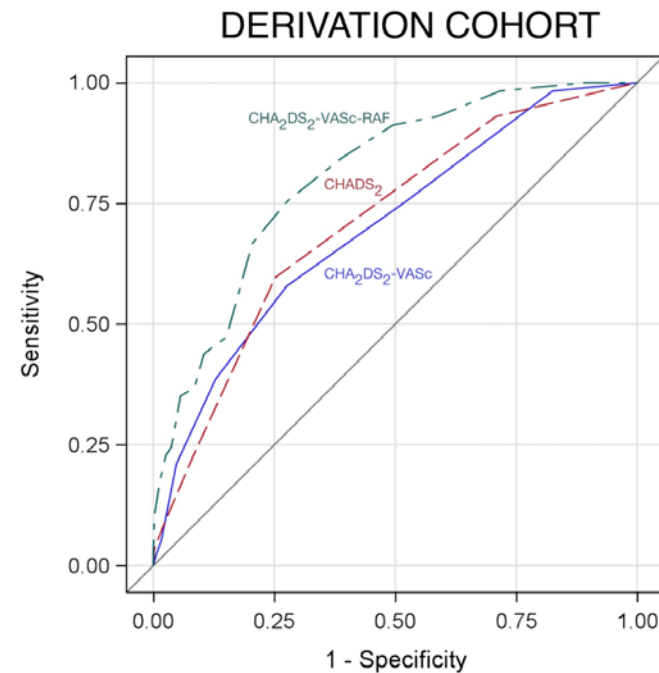
# Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus

Agnieszka Kapłon-Cieślicka,<sup>1</sup> Monika Budnik,<sup>1</sup> Monika Gawałko,<sup>1</sup> Michał Peller,<sup>1</sup> Iwona Gorczyca,<sup>2</sup> Anna Michalska,<sup>2</sup> Aldona Babiarczy,<sup>1</sup> Aleksandra Bodys,<sup>1</sup> Robert Uliński,<sup>1</sup> Maciej Żochowski,<sup>1</sup> Piotr Scisło,<sup>1</sup> Janusz Kochanowski,<sup>1</sup> Krzysztof J Filipiak,<sup>1</sup> Grzegorz Opolski<sup>1</sup>

**Table 2** Predictors of left atrial thrombus in the derivation cohort: multivariate logistic regression model, including CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

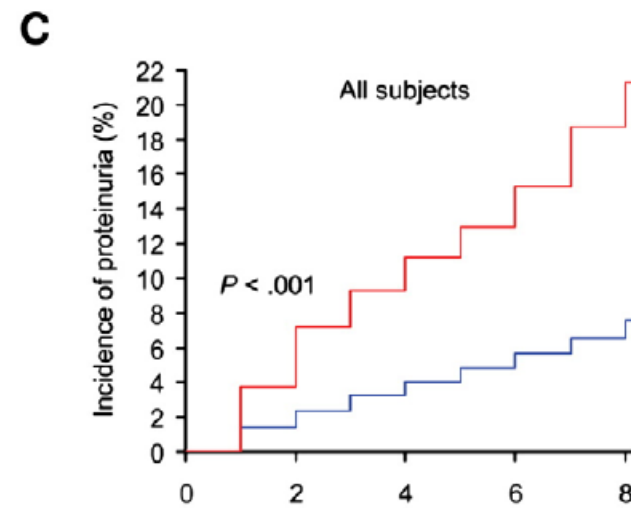
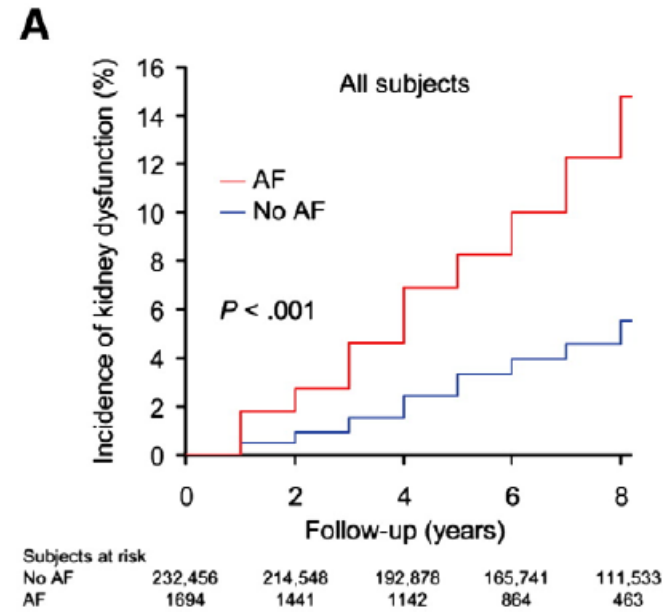
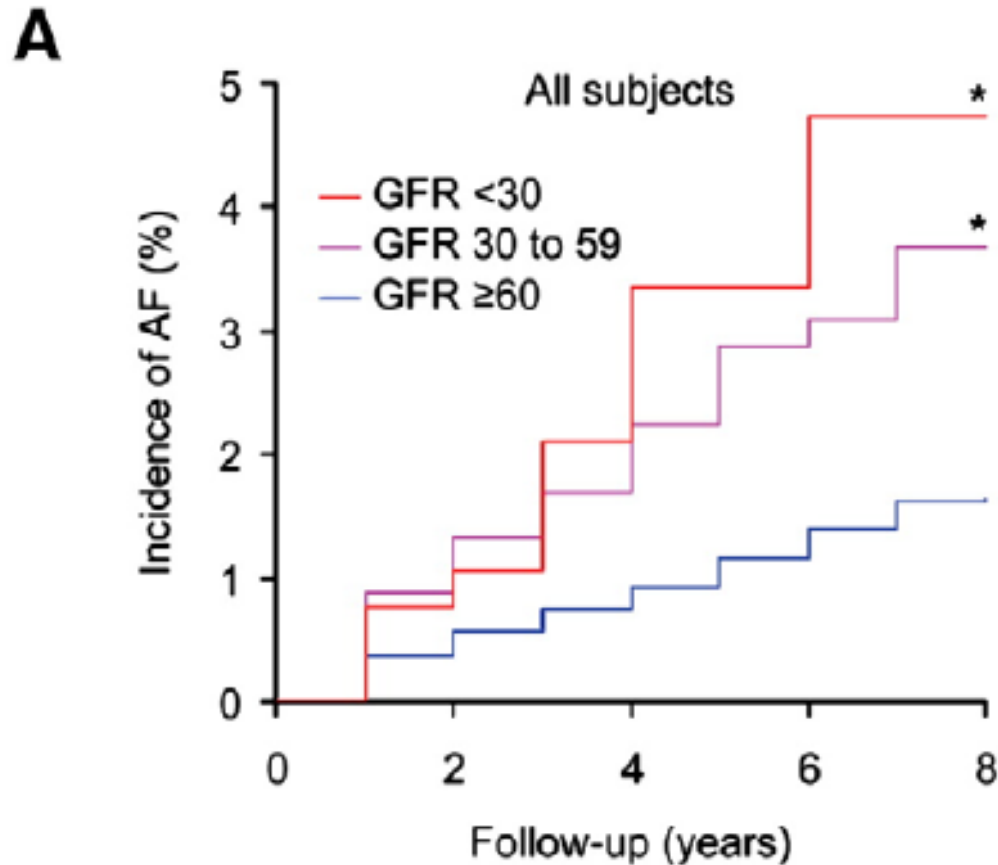
| Variable   | Multivariate analysis |               |                   |
|--|-----------------------|---------------|-------------------|
|  | OR                    | 95% CI        | P value           |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score (per 1 point) | 1.36                  | 1.14 to 1.62  | <b>0.0008</b>     |
| Persistent AF  | 5.76                  | 2.77 to 11.95 | <b>&lt;0.0001</b> |
| Permanent AF   | 13.02                 | 5.30 to 32.00 | <b>&lt;0.0001</b> |
| GFR <56 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>                         | 2.41                  | 1.33 to 4.37  | <b>0.004</b>      |

AF, atrial fibrillation; GFR, glomerular filtration rate. Bold values indicate statistically significant data ie. with p value <0.05.



**Conclusion:** In real-world AF patients with majority on oral anticoagulation, **LAA thrombus** was found in approximately **6%**. Two variables not included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (**AF type and renal dysfunction**) proved strong, independent predictors of LAA thrombus and might improve thromboembolic risk stratification.

# Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study



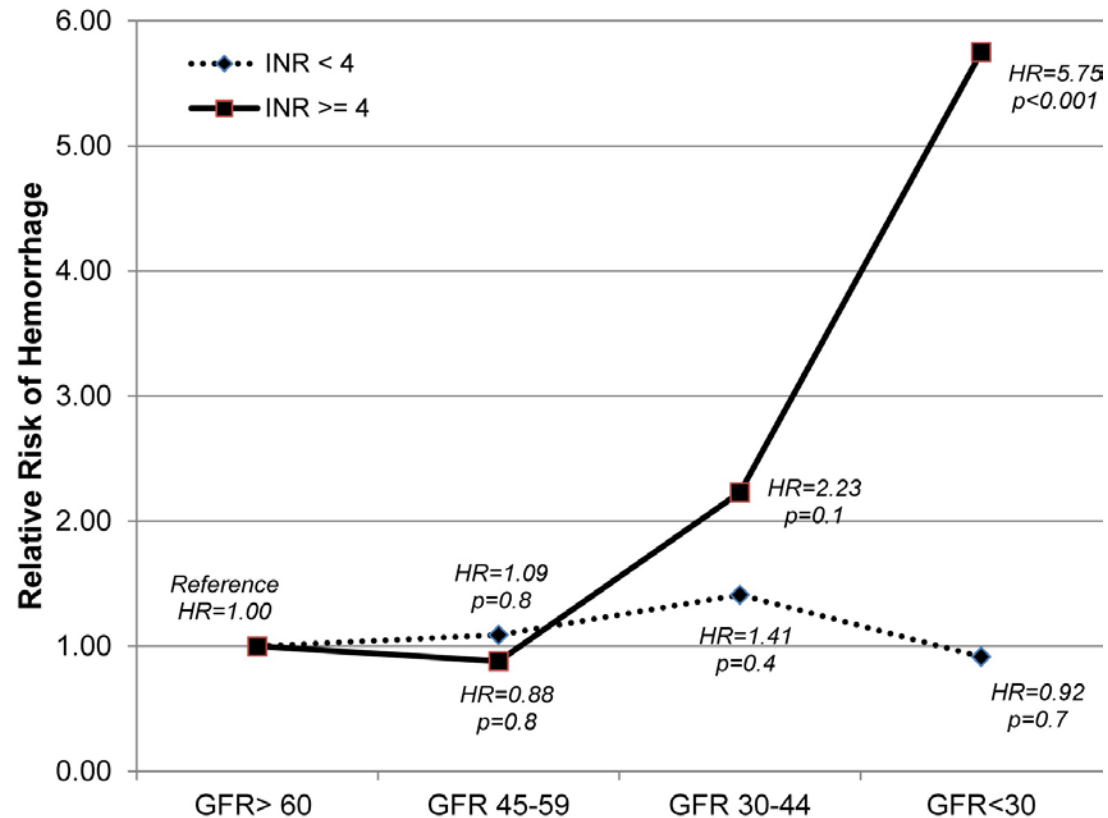


# AVK en la ERC

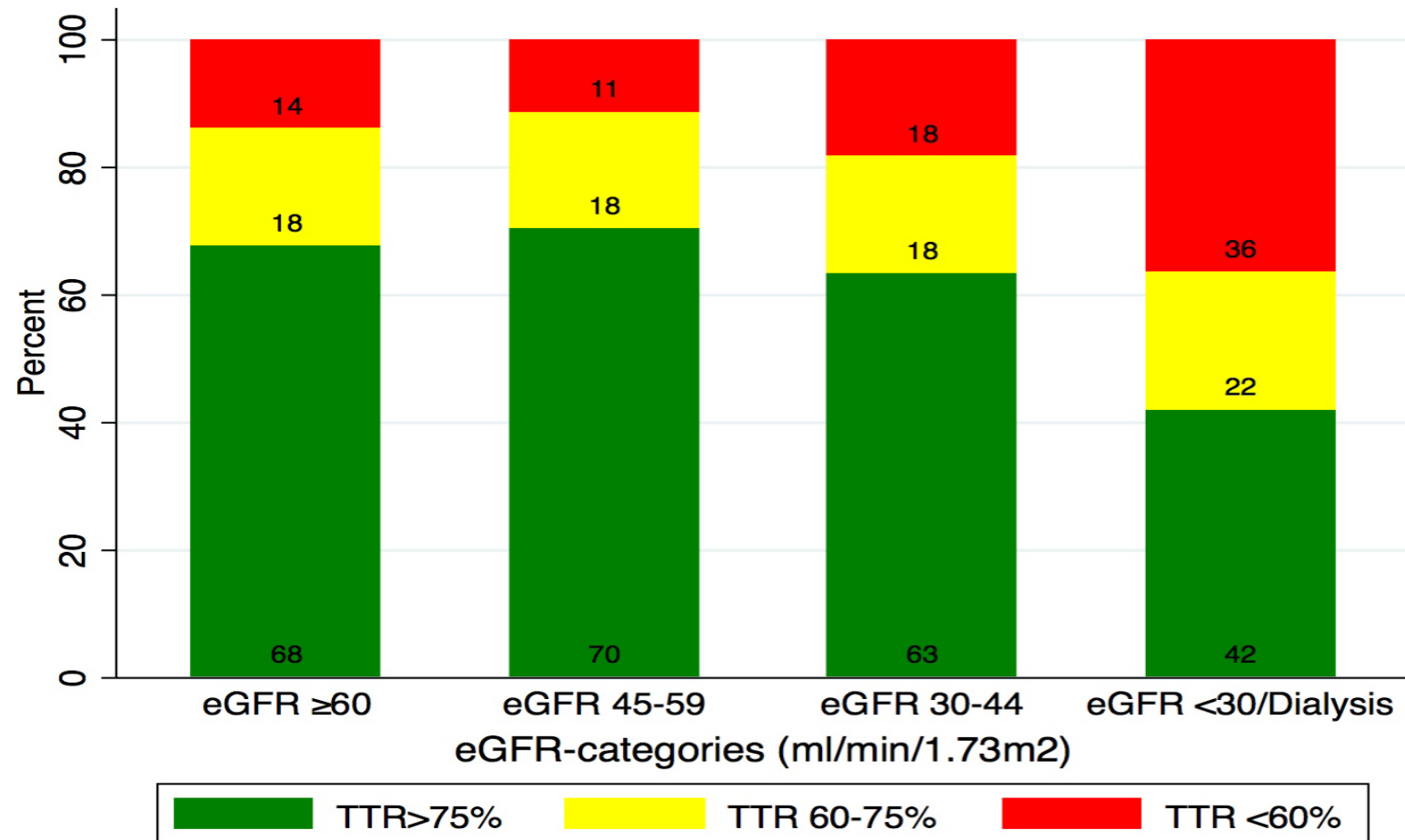


# Influencia de la función renal en el riesgo de hemorragia relacionada con INR supratrapéutico en pacientes tratados con warfarina: Estudio de cohorte prospectivo

- Los pacientes con ERC avanzada requieren menores dosis de AVK
- Los pacientes con FGe más bajos presentan con mayor frecuencia INR > 4 (P < 0.001)
- Los pacientes con FGe < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> experimentan una **reversión de la anticoagulación menor** evaluado mediante INR (P < 0.04) y niveles de PIVKA-II (P < 0.008) que aquellos con FGe superior
- Riesgo mayor de sangrado durante los primeros 30 días del inicio



# Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction

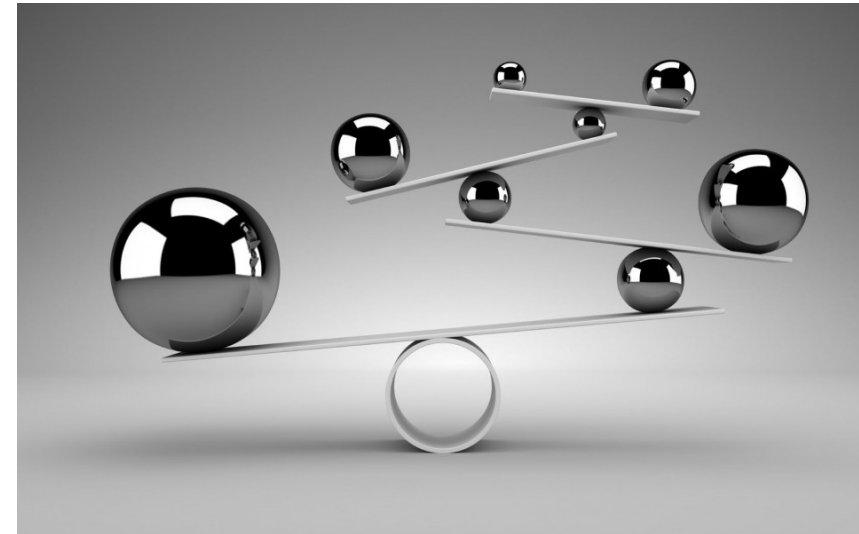


## Multivariable Logistic Regression of Factors Associated With the Composite Endpoint of ICH, Ischemic Stroke, MI, and Death (n=7738) for All Included Patients

|  | OR (95% CI)      | P Value |  |                  |        |
|--|------------------|---------|--|------------------|--------|
| Renal function, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> |                  |         |  |                  |        |
| eGFR ≥60                                       | 1.0 (ref)        |         |  |                  |        |
| eGFR 45 to 59                                  | 1.32 (1.01–1.72) | 0.045   |  |                  |        |
| eGFR 30 to 44                                  | 1.54 (1.09–2.18) | 0.025   |  |                  |        |
| eGFR <30, or dialysis                          | 1.70 (1.06–2.72) | 0.27    |  |                  |        |
| TTR  |                  |         |  |                  |        |
| TTR >75%                                       | 1.0 (ref)        |         |  |                  |        |
| TTR 60% to 75%                                 | 1.84 (1.41–2.40) | <0.001  |  |                  |        |
| TTR <60%                                       | 2.09 (1.59–2.74) | <0.001  |  |                  |        |
| Age, y   |                  |         |  |                  |        |
| <65  | 1.0 (ref)        |         |  |                  |        |
| 65 to 74                                       | 2.03 (1.41–2.92) | <0.001  |  |                  |        |
| 75 to 84                                       | 3.40 (2.38–4.87) | <0.001  |  |                  |        |
| ≥85  | 3.14 (2.02–4.89) | <0.001  |  |                  |        |
| Female   | 0.92 (0.74–1.14) | 0.427   |  |                  |        |
| Diabetes mellitus                              | 1.08 (0.82–1.43) | 0.574   |  |                  |        |
| Hypertension                                   | 0.96 (0.77–1.21) | 0.740   |  |                  |        |
|  |                  |         | Vascular disease (past MI, ischemic heart disease, or peripheral arterial disease) | 1.40 (1.06–1.83) | 0.017  |
|  |                  |         | Heart failure  | 1.78 (1.33–2.36) | <0.001 |
|  |                  |         | Valvular disease   | 1.27 (0.59–2.75) | 0.542  |
|  |                  |         | Cancer within last 3 years   | 0.85 (0.62–1.15) | 0.292  |
|  |                  |         | Coagulation/platelet defect  | 3.06 (1.33–7.07) | 0.009  |
|  |                  |         | Anemia   | 1.10 (0.71–1.69) | 0.681  |
|  |                  |         | Ischemic stroke  | 0.71 (0.43–1.20) | 0.200  |
|  |                  |         | Past systemic emboli   | 1.70 (1.13–2.54) | 0.010  |
|  |                  |         | Deep vein thrombosis/pulmonary embolism  | 1.51 (1.05–2.16) | 0.025  |
|  |                  |         | Past ICH   | 1.12 (0.29–4.35) | 0.865  |
|  |                  |         | Past gastrointestinal bleeding   | 1.37 (0.70–2.68) | 0.356  |
|  |                  |         | Antiplatelet therapy   | 1.07 (0.85–1.35) | 0.543  |
|  |                  |         | No. of INR measurements  | 1.03 (1.02–1.04) | <0.001 |
|  |                  |         | No. of days on warfarin  | 1.00 (0.99–1.00) | <0.001 |

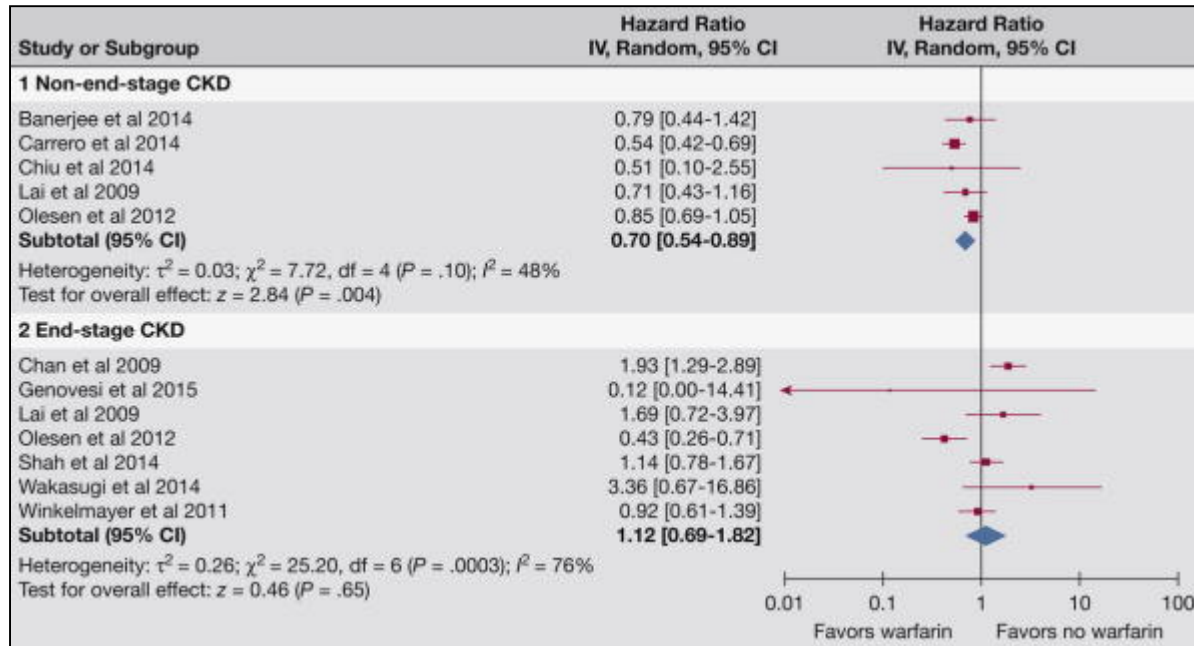
# Evidencia del perfil de riesgo beneficio de los AVK en la ERC

- ERC estadio 3
  - EECC: Estudio SPAF III (n=805). Reducción del 76% del riesgo relativo de AVC/ET sin mayor riesgo de sangrado mayor vs AAS (Hart RG. CJASN 2011)
  - Estudios observacionales
- ERC estadio 4
  - Estudios observacionales
- ERC estadio 5/5D
  - Estudios observacionales



# Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies.

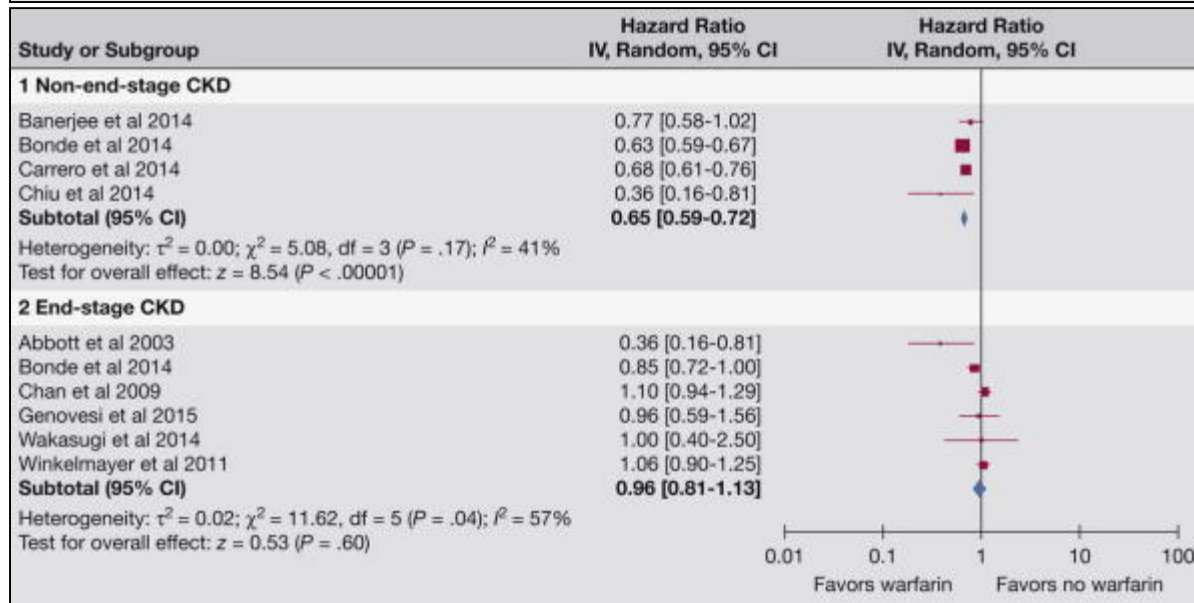
Dahal, Khagendra; Kunwar, Sumit; Rijal, Jharendra; Schulman, Peter; Lee, Juyong; MD, PhD



## AVC

**CKD-ND** (HR, 0.70; 95% CI, 0.54-0.89;  $P = .004$ )

**CKD-D** (HR, 1.12; 95% CI, 0.69-1.82;  $P = .65$ )



## Mortalidad

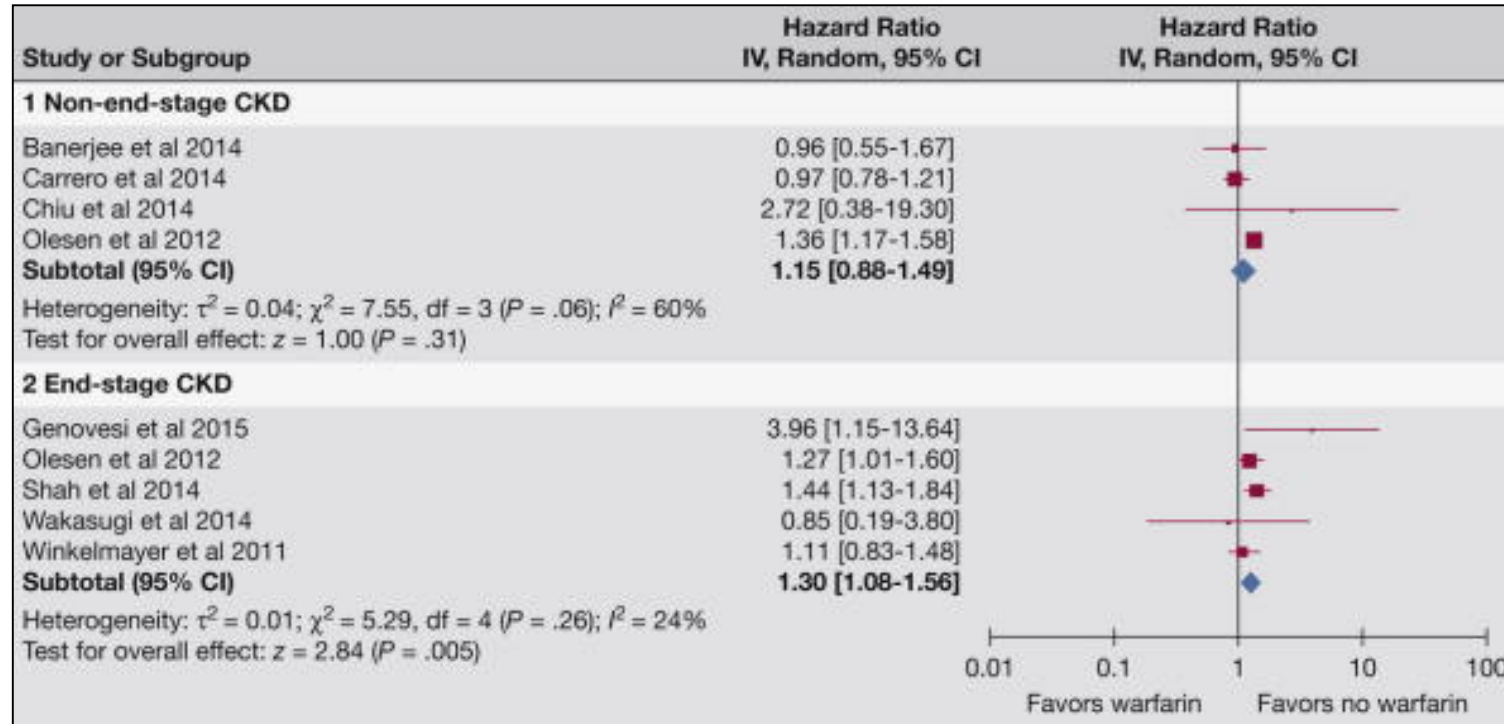
**CKD-ND** (HR, 0.65; 95% CI, 0.59-0.72;  $P < .00001$ )

**CKD-D** (HR, 0.96; 95% CI, 0.81-1.13;  $P = .60$ )



# Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies.

Dahal, Khagendra; Kunwar, Sumit; Rijal, Jharendra; Schulman, Peter; Lee, Juyong; MD,



## Sangrado mayor

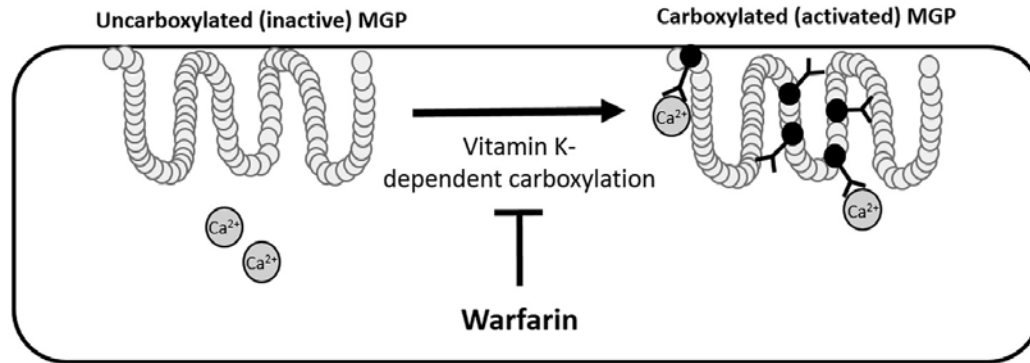
**CKD- ND** (HR, 1.15; 95% CI, 0.88-1.49;  $P = .31$ )

**CKD-D** (HR, 1.30; 95% CI, 1.08-1.56;  $P = .005$ ).

El uso de Warfarina en FA puede tener una relación riesgo / beneficio desfavorable en pacientes con ERC terminal pero no en aquellos con ERC no en diálisis

# Cumarínicos y ERC: Consideraciones

- Los cumarínicos favorecen la calcificación vascular (valvular ?) y la calcifilaxis en la ERC por inhibición de la activación (carboxilación) de matrix-Gla protein y Gas-6.



- Favorece la progresión de la rigidez arterial

- Holden RM. Nat Clin Practice Nephrol 2007
- Mac-Way F. Nephrol Dial Transplant 2014

- Nefropatía por cumarínicos/anticoagulantes

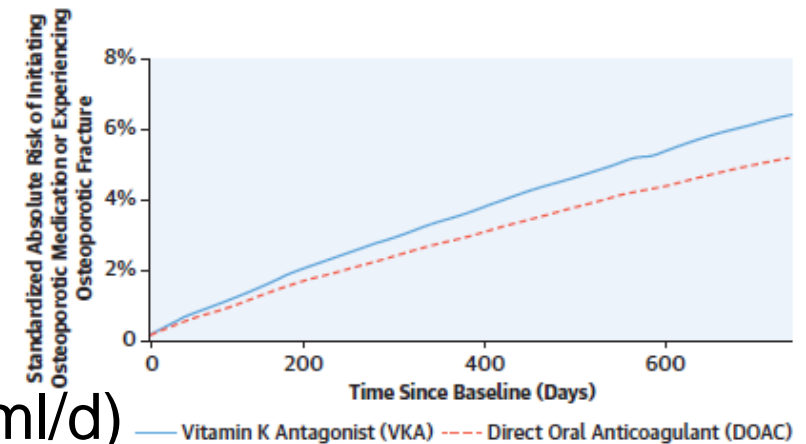
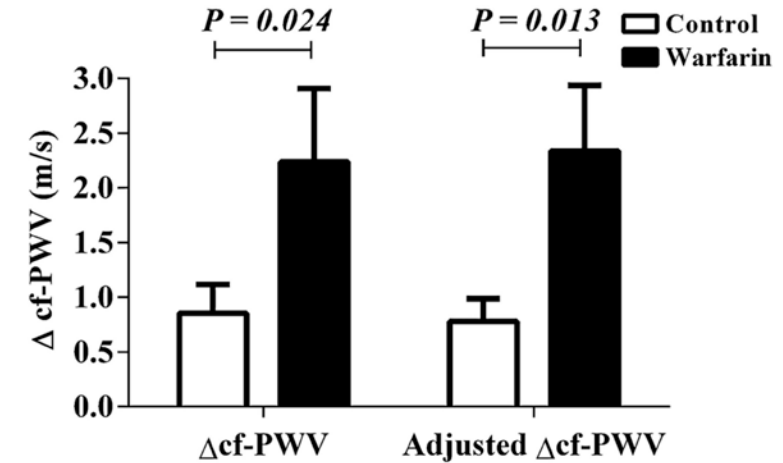
- Brodski SV. Kidney Int 2011

- Aumento riesgo de fracturas óseas ?

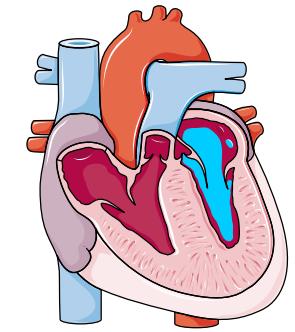
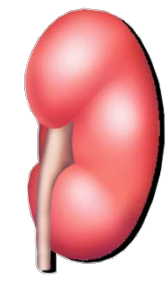
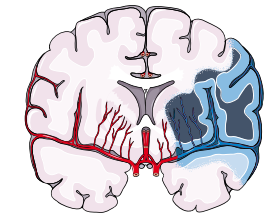
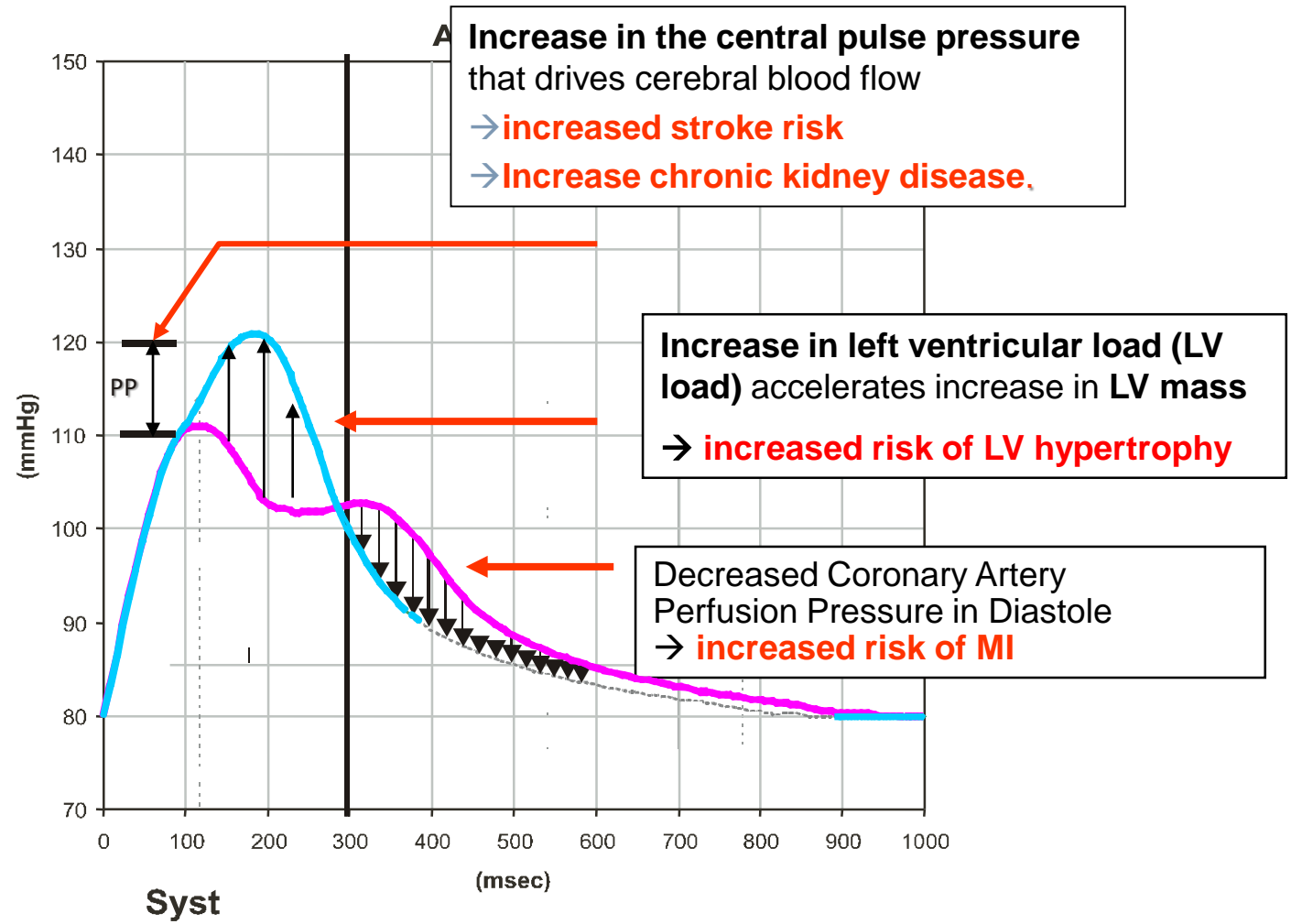
- Gu ZC. Frontiers Pharmacol 2018, Binding C. JACC 2019

- Pérdidas GI en ERC y HD (0.83 ml/d vs 3.2 ml/d vs 5 ml/d)

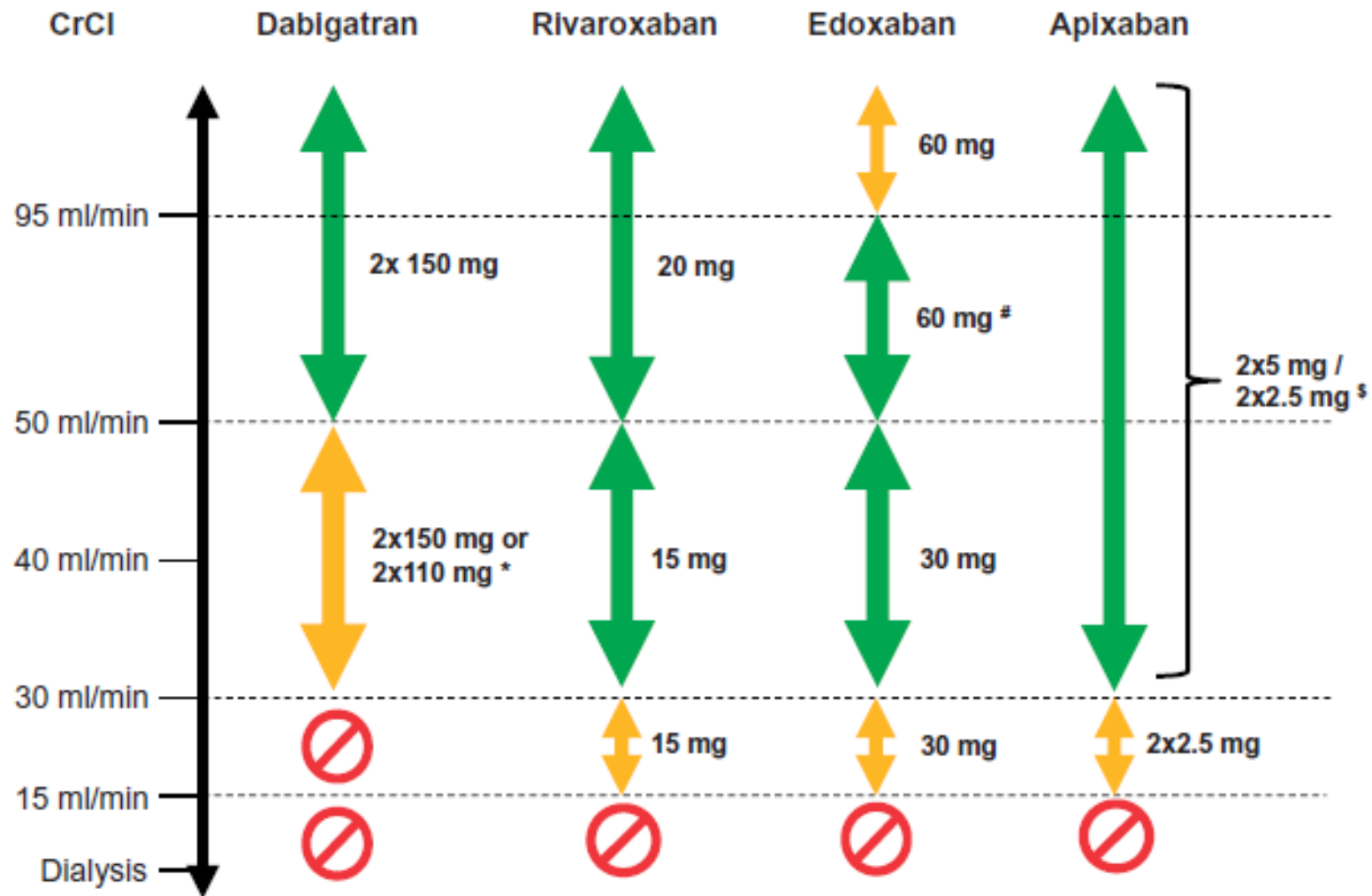
- Wizeman V. KI 1983
- Rosenblatt SG. AJKD 1982



# Aumento de la presión aórtica central y PP en el aumento de eventos CV



# ACODs: ajuste de dosis según función renal



# Monitorización de la función renal en el tratamiento con ACODs

SIEMPRE: Antes del tratamiento con ACODs

## FRECUENCIA DE MONITORIZACIÓN:

**Al menos 1 vez al año**, en general. Si el Acl.Cr-e es  $\geq 60$  ml/min: cada 6-12 meses (para detectar cambios en la función renal y ajustar dosis si procede).

**Al menos cada 6 meses:**

Si Acl. Creat-e  $\leq 60$  ml/min

Pacientes  $\geq 75$ –80 años

Pacientes frágiles

**Acl.Cr/10 = intervalo de meses  
de monitorización**

**Cada 3 meses:** Si Acl.Cr-e  $<30$  ml/min

**Cada vez que se presentan complicaciones que puedan afectar transitoriamente la función renal** (infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, fármacos nefrotóxicos, etc.)

\*No se comenta en guías de forma específica

# Como evaluar la función renal ?

## Filtrado glomerular estimado

- Fórmula de MDRD
- **Fórmula CKD-EPI**
- Aconsejadas por las sociedades científicas (KDIGO 2013) e implementadas en la mayoría de laboratorios
- Consideran edad, creatinina (y/o cistatina C), sexo y raza
- Prácticas y fáciles de implementar y tienen pocas limitaciones
- Falta de validez en pesos extremos, edades extremas, amputados

## Clearance de creatinina

- Requiere la recogida de orina de 24 h
- Fórmula de Cockcroft-Gault requiere creatinina, edad, sexo y peso (1976)
- La requerida por la FDA
- Limitaciones: recogida de orina, no recoge la raza.
  - Fórmula CG la creatinina no estandarizada al método IDMS, basada en pocos pacientes
- El ClCr sobreestima el FG real, lo que podría condicionar dosificaciones no adecuadas de ACODs



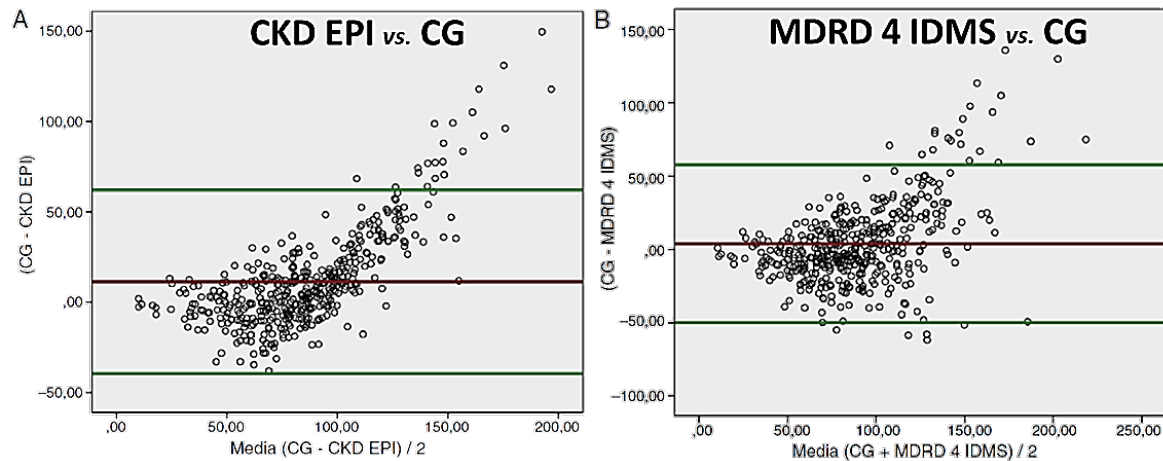
# Las Ecuaciones de FGe sobrestiman la función renal frente a la fórmula de CG y pueden sobredosificar los ACODs en ancianos con ERC

Original

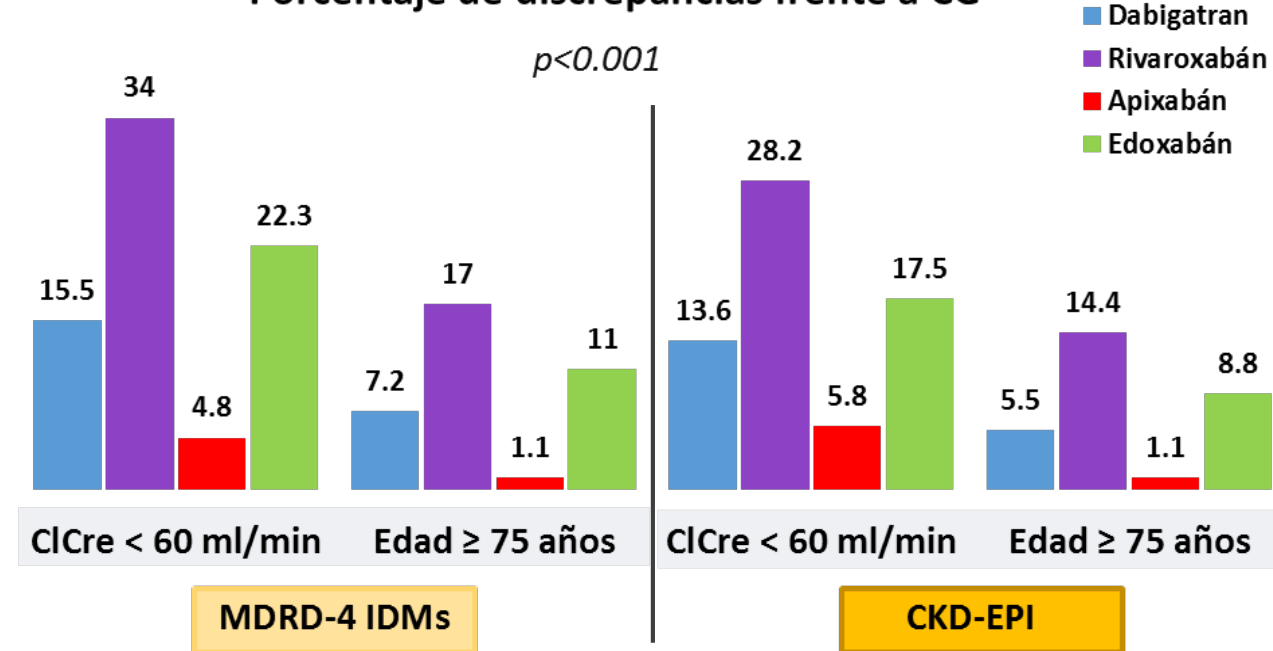
Discrepancias entre el empleo de las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en vez de la de Cockcroft-Gault en la determinación de la posología de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular



**454 pts** ambulatorios FANV. Posología **ACODs** recomendada según ecuaciones FGe, así como otros factores clínicos, incluidos ficha técnica. **dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán**



## Porcentaje de discrepancias frente a CG

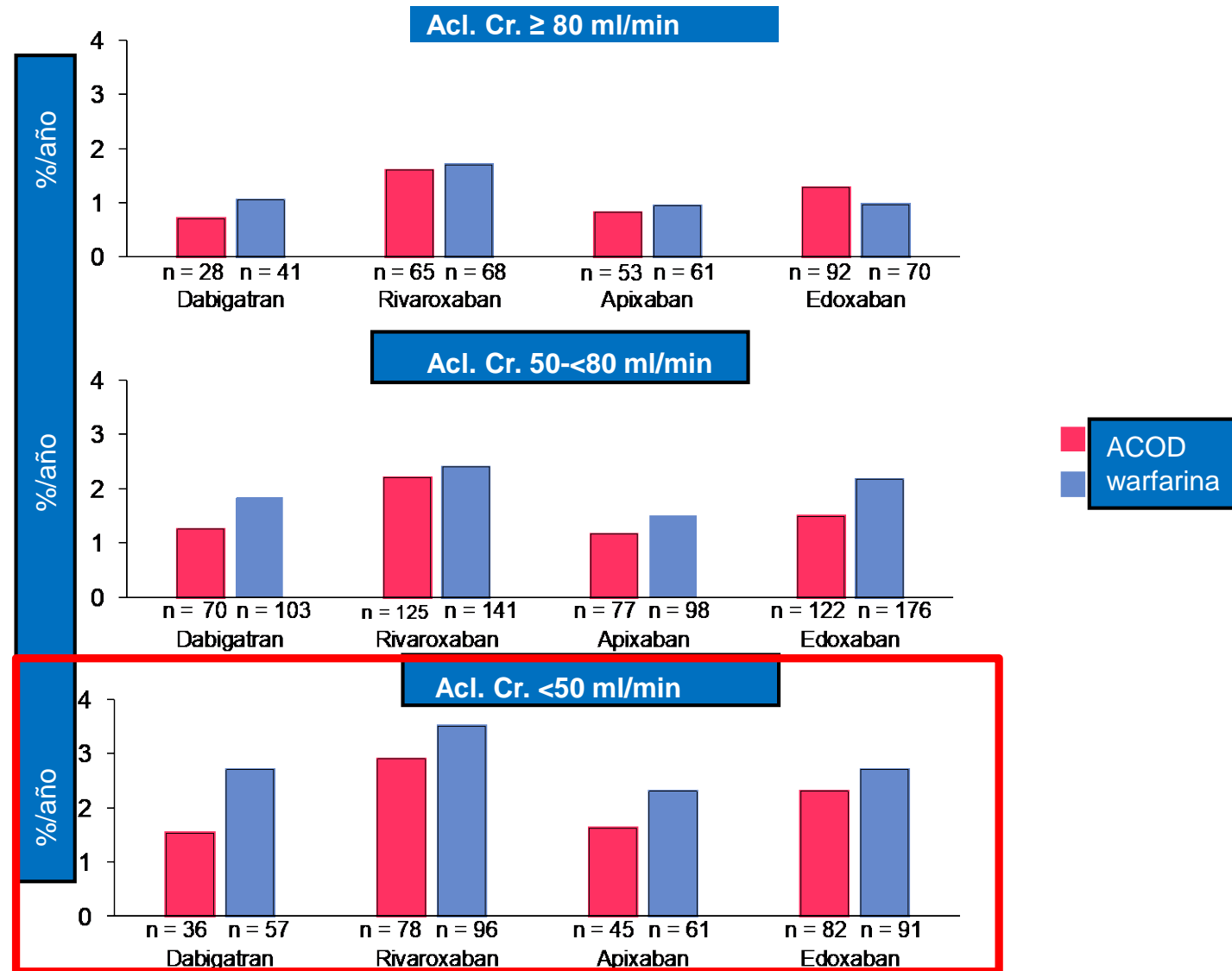


En pacientes con FANV con insuficiencia renal y en ancianos, las ecuaciones de FGe tienden a sobreestimar la función renal frente a CG y, por ello, a recomendar una sobredosificación de los ACOD.

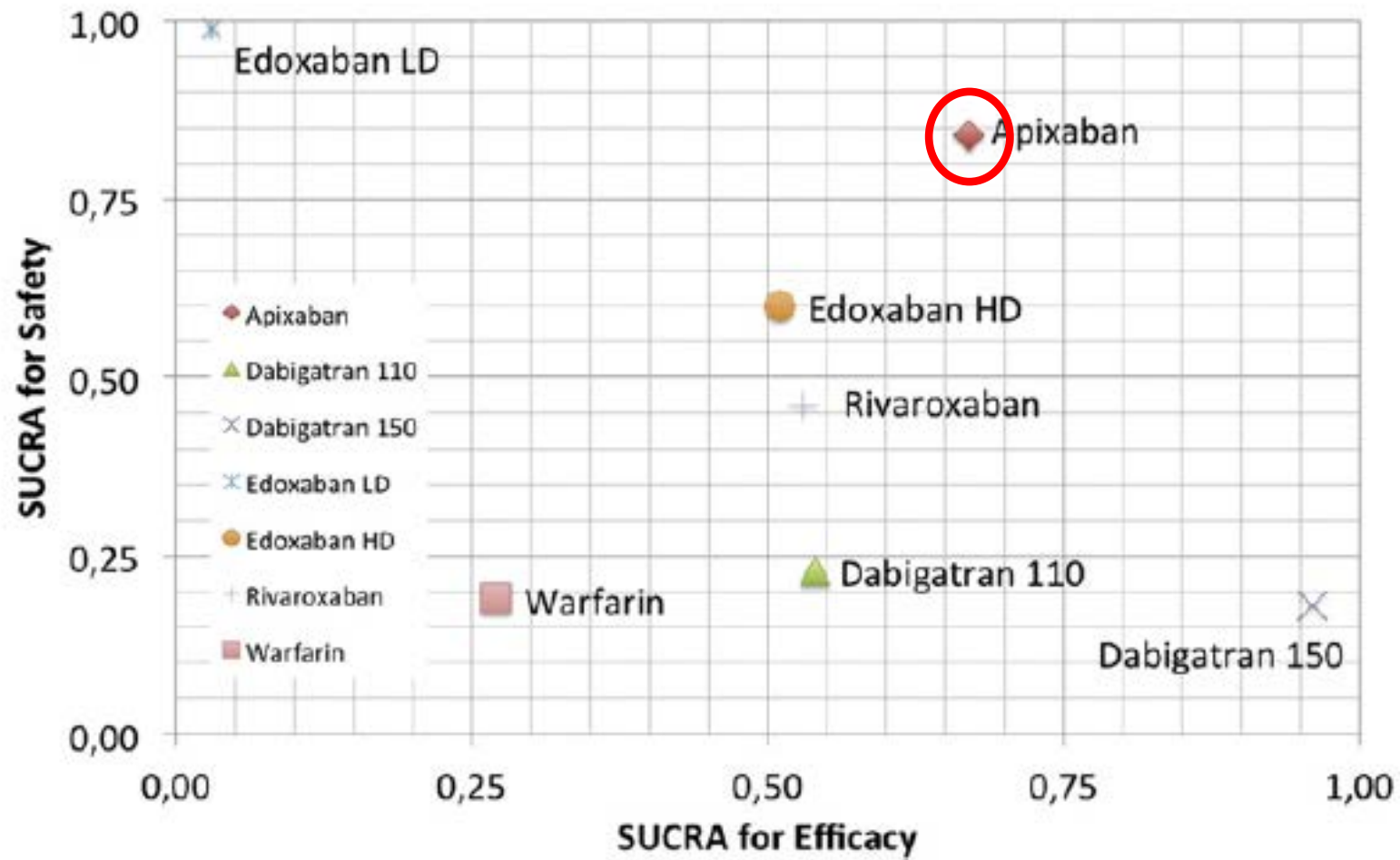
CG: Cockcroft-Gault CKD-EPI: ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eClCr: aclaramiento de creatinina estimado; MDRD-4 IDMS: ecuación Modification of Diet in Renal Disease-4 Espectrofotometría de masa por dilución isotópica.

# Perfil beneficio-riesgo renal favorable de ACODs respecto a warfarina

**Figura 2.** Tasas de ictus o embolismo sistémico, en relación con warfarina, para los ACOD estratificados según la función renal calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>24,26,27,32,33</sup>  
ACOD = anticoagulante oral directo; Acl. Cr. = aclaramiento de creatinina.  
<sup>a</sup>Para un valor de Acl. Cr



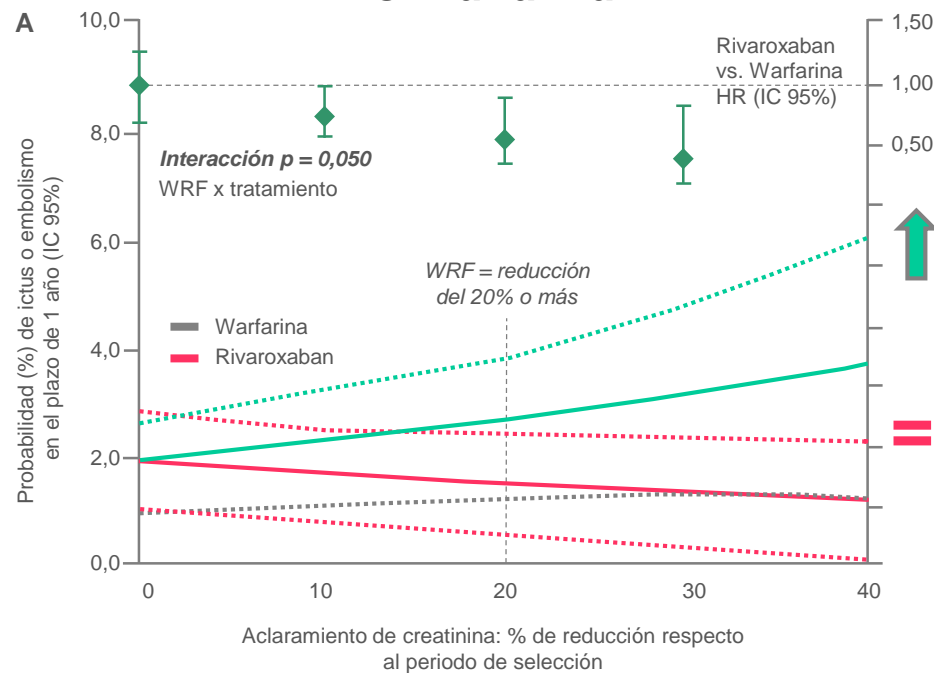
# Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis



# DOACs vs warfarina en pacientes con deterioro de la función renal

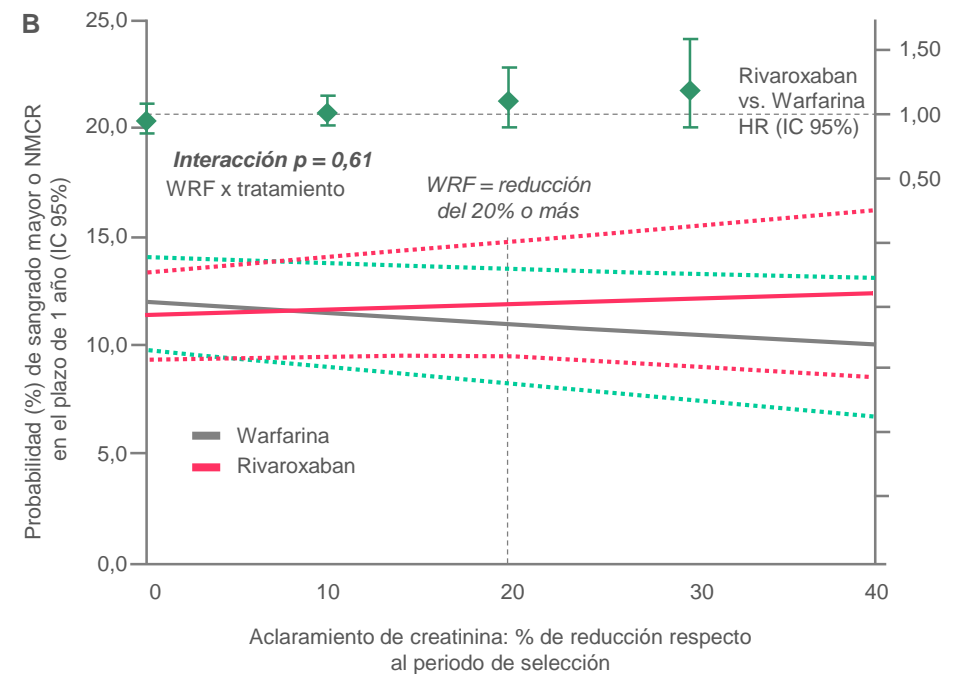
Asociación entre tratamiento randomizado y objetivo 1.º de eficacia (**ictus o embolismo sistémico**)

## Reducción significativa de rivaroxaban vs. warfarina



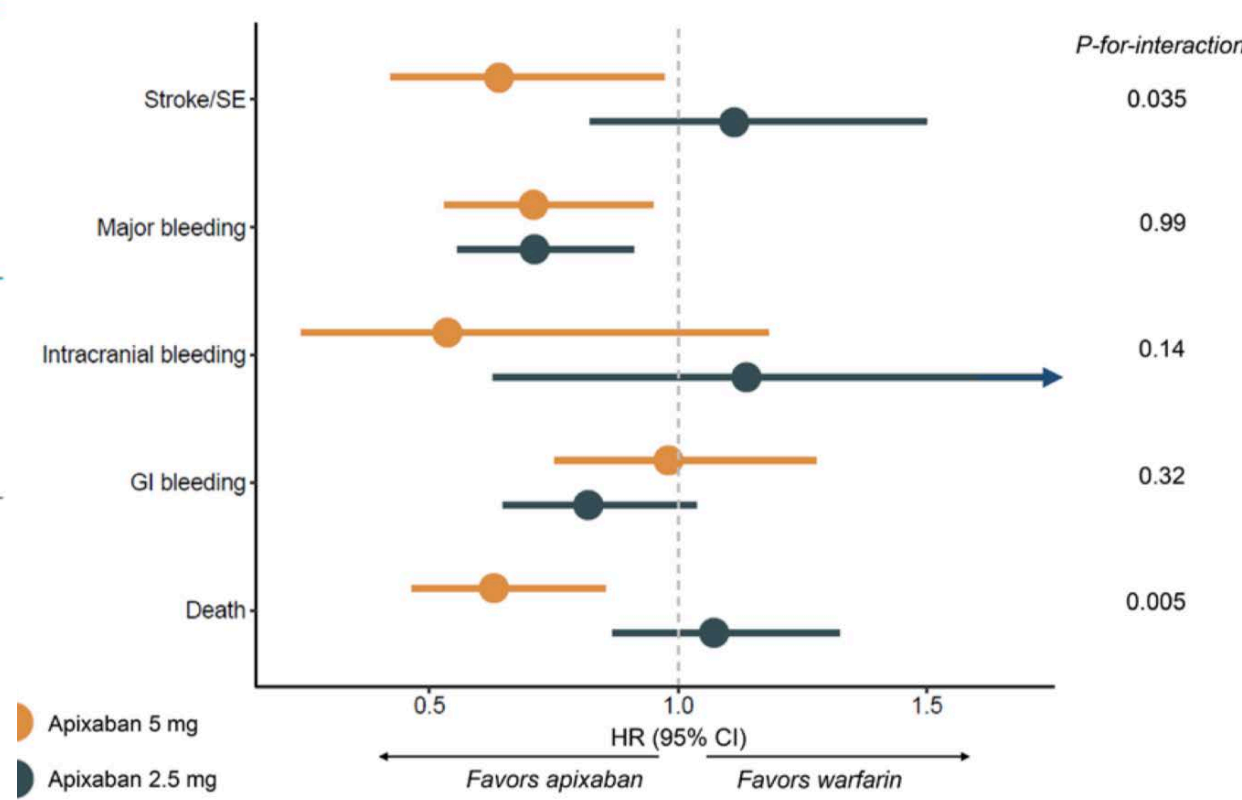
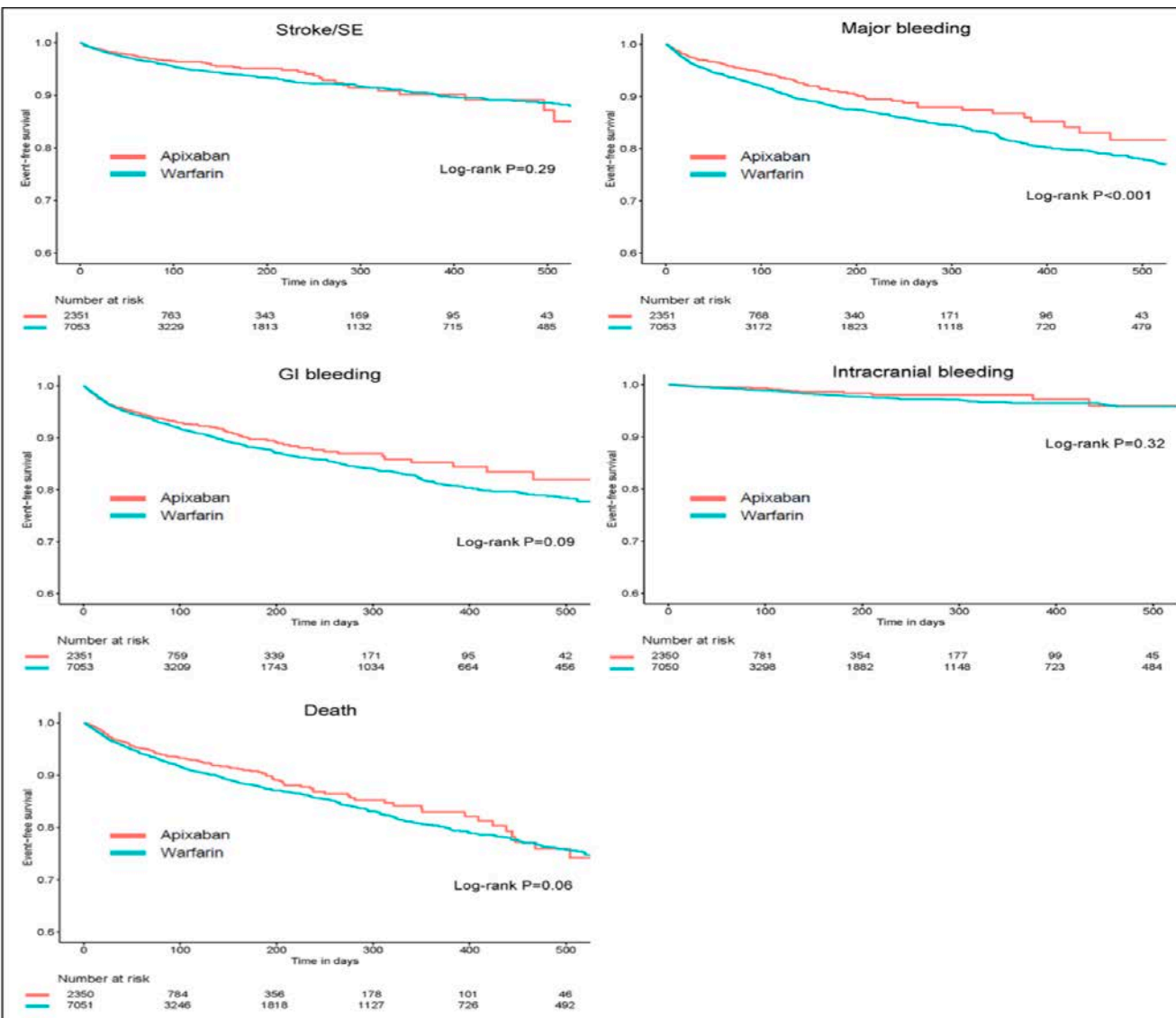
Asociación entre tratamiento randomizado y objetivo primario de seguridad: **sangrado mayor o sangrado menor clínicamente relevante**

## Tasas similares de sangrado en ambos grupos





# Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States



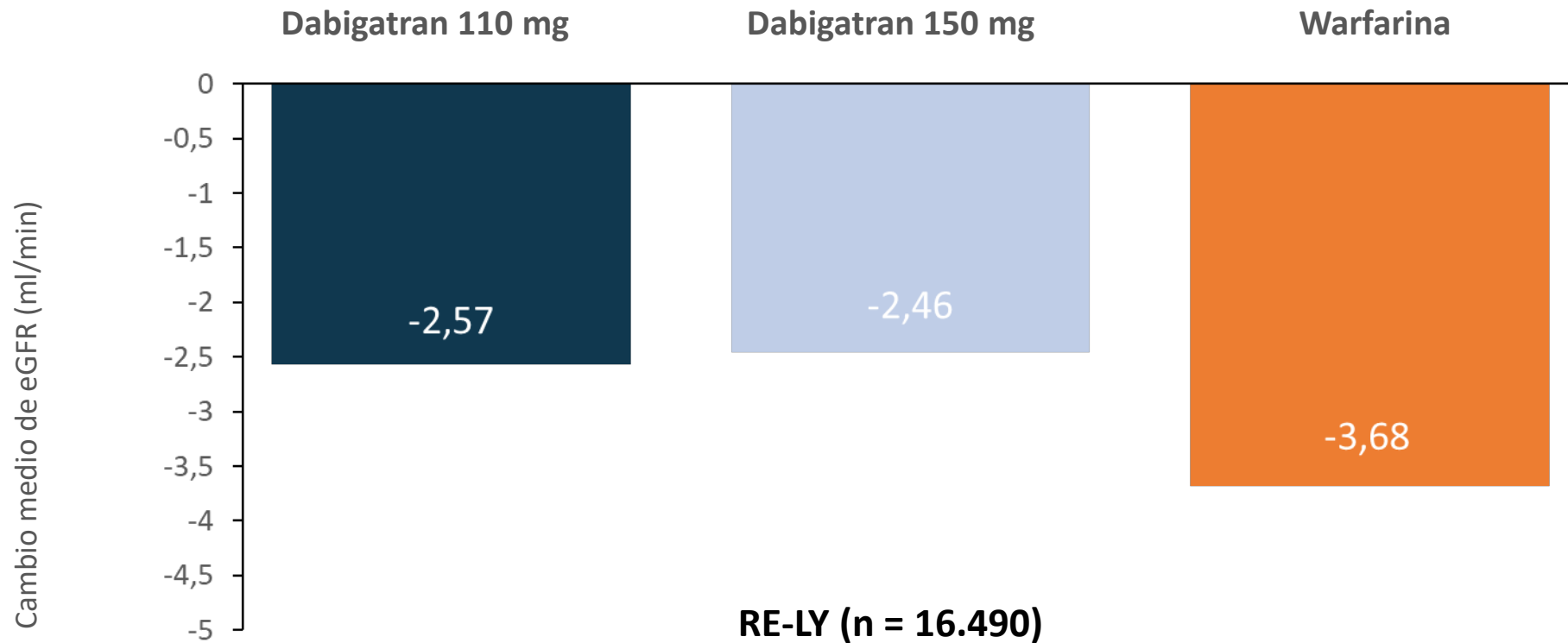
# **Efecto del tratamiento anticoagulante sobre la función renal**



# Los pacientes tratados con dabigatran presentaron menor deterioro de la función renal vs warfarina

Variación del FGe\* a lo largo de 30 meses

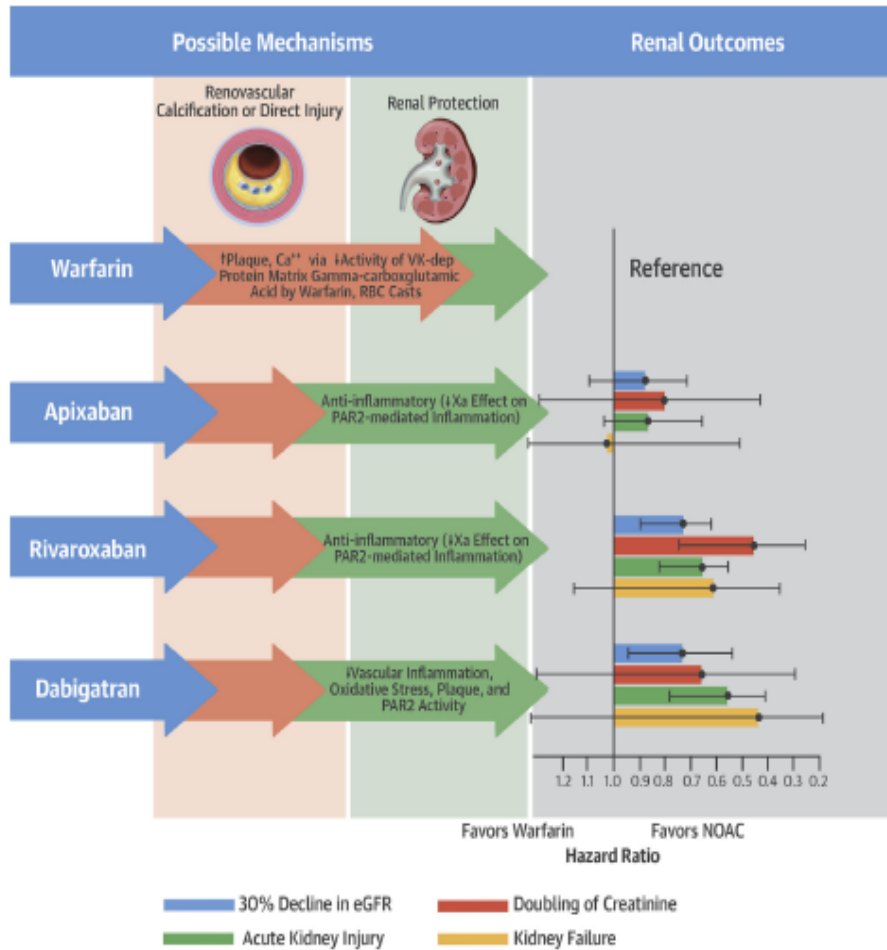
Media de la FGe en la situación basal 66 ml/min



FGe:filtrado glomerular estimado.

Böhm M. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2481-93

**CENTRAL ILLUSTRATION** Renal Outcomes Associated With the Various Oral Anticoagulant Agents: Possible Mechanisms and Outcomes



Yao, X. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32.

NOACs, particularly dabigatran and rivaroxaban, were associated with lower risks of adverse renal outcomes than warfarin, possibly because of the differences in pharmacological mechanisms of action. Hazard ratios were calculated comparing each NOAC with warfarin by using inverse probability treatment weights. eGFR = estimated glomerular filtration rate; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PAR2 = protease-activated receptor 2; RBC = red blood cell; VK = vitamin K.

## ACO y riesgo de deterioro de la función renal en una base de datos USA de pacientes con FA tratados entre 2010 y 2016

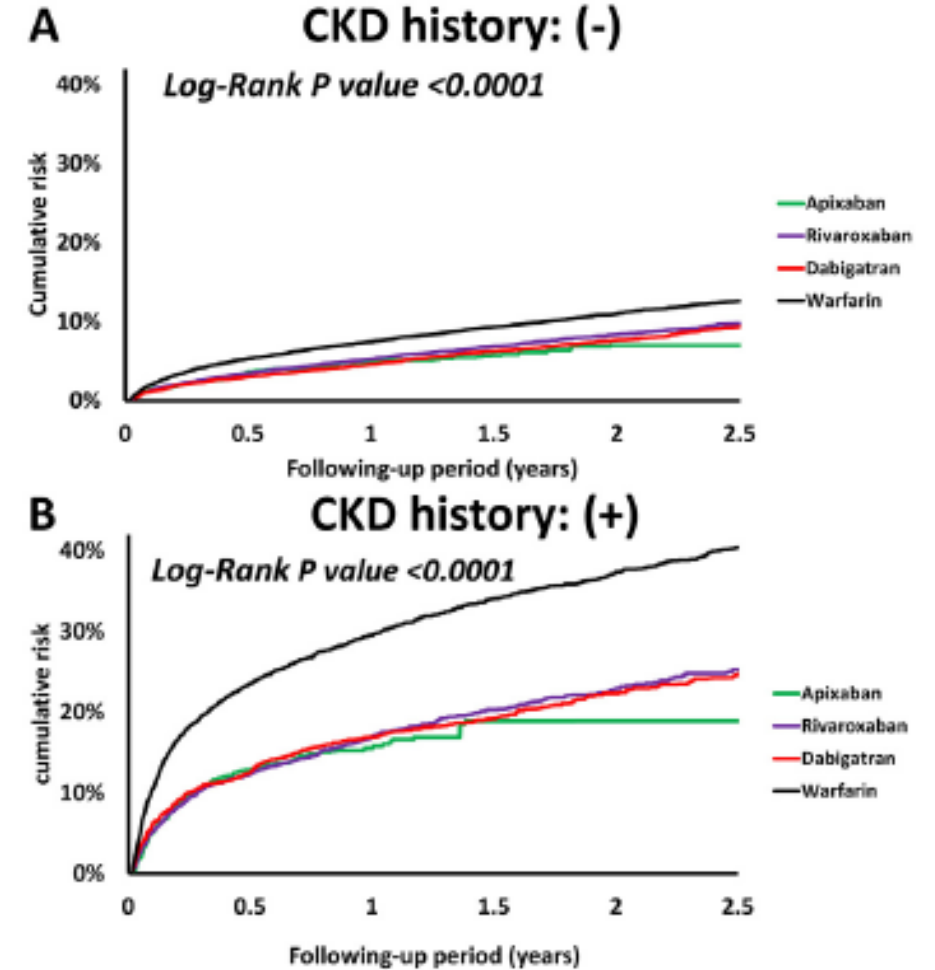
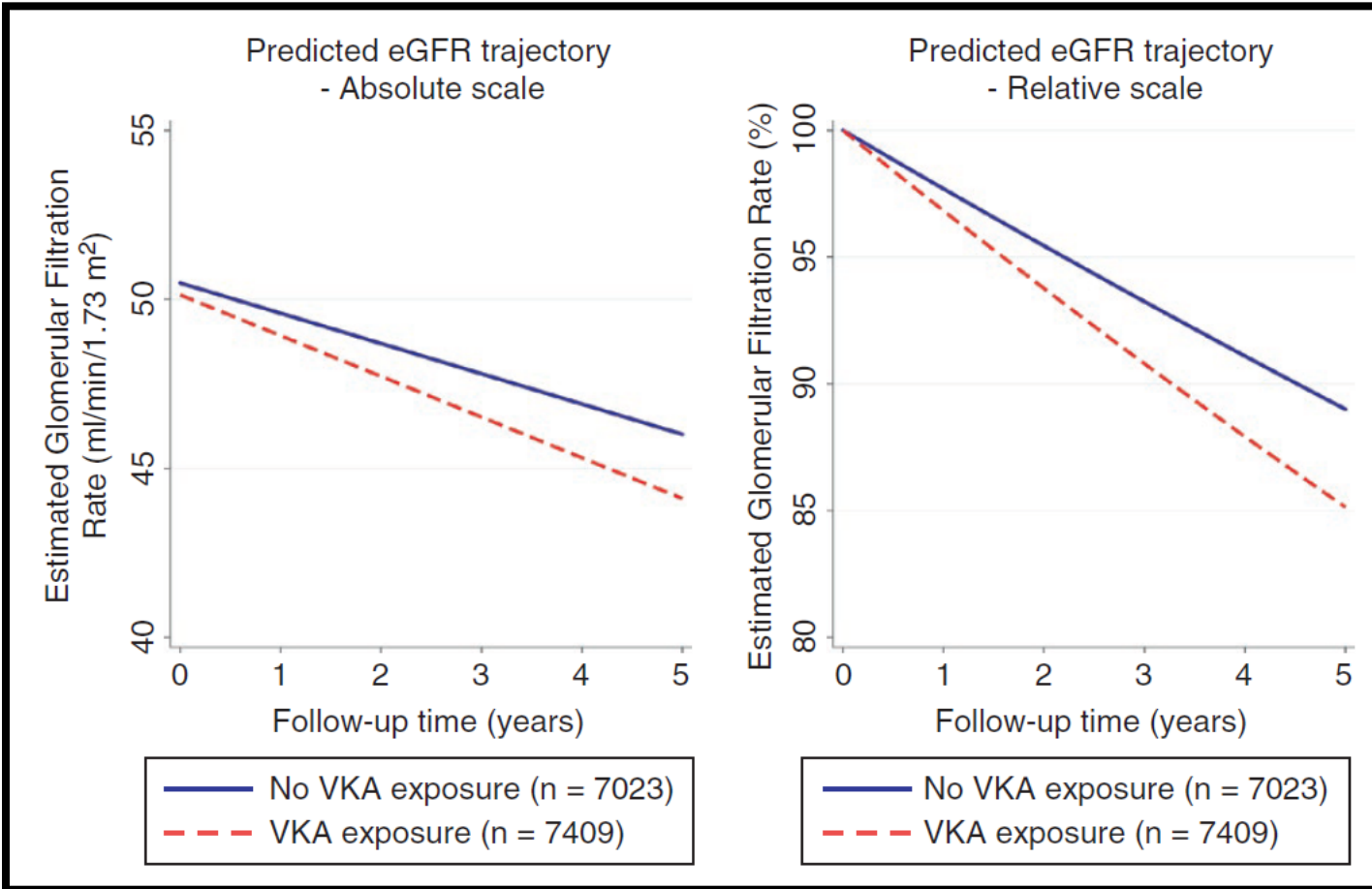
### CONCLUSIONES:

- 1- El deterioro de la FR de pacientes con FA tratados con ACO es un hecho frecuente.
- 2- Uno de cada 4 pacientes tienen al menos un descenso de un 30% en el FGe
- 3- Uno de cada 7 sufren un FRA en los dos años
- 4- En comparación con warfarina, los ACODs se relacionan con menor riesgo de:
  - Descenso de  $\geq 30\%$  del FGe
  - Duplicar la Cr sérica
  - FRA
- 5- Los ACODs que más reducen el riesgo de FRA, la Cr sérica y el descenso de  $\geq 30\%$  del FGe son rivaroxaban y dabigatran

# Exposure to vitamin k antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Florian Posch MD, MSc<sup>1,2</sup> | Cihan Ay MD<sup>3</sup>  | Herbert Stöger MD<sup>1</sup> | Reinhold Kreutz MD<sup>4</sup> | Jan Beyer-Westendorf MD<sup>5,6</sup>

The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation:  
A nationwide cohort study in Taiwan<sup>☆</sup>



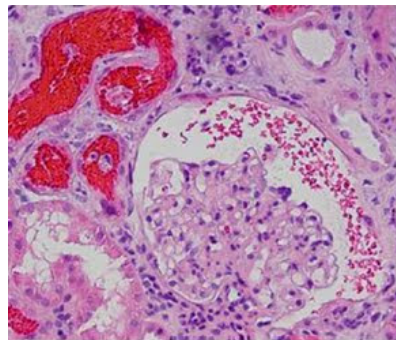
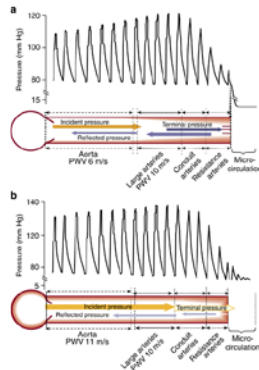
# El descenso en la función renal relacionada con la edad puede verse acelerado por la anticoagulación con AVKs

La función renal desciende con la edad en la mayor parte de los individuos, y el descenso puede verse afectado por numerosos factores<sup>1</sup>

Un **incremento de la calcificación de las arterias renales** asociado al tratamiento con un **AVK**

Episodios repetidos de **daño renal agudo** con AVK (nefrop x warfarina)

La **inhibición directa de la trombina** puede reducir el **daño vascular** en aterosclerosis



# Cost-Utility Analysis of Apixaban versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease

Shoroq M. Altawalbeh, PharmD, PhD <sup>1,\*</sup>, Osama Y. Alshogran, MS, PhD <sup>1</sup>, Kenneth J. Smith, MD, MS <sup>2</sup>

**Table 2 – Base-case analysis results**

| Strategy                     | Cost     | Incremental cost | QALYs | Incremental QALYs | ICER       |
|------------------------------|----------|------------------|-------|-------------------|------------|
| <i>eGFR of ≤50 ml/min</i>    |          |                  |       |                   |            |
| Apixaban                     | \$17,483 | –                | 15.76 | –                 | –          |
| Warfarin                     | \$23,090 | \$5,607          | 15.06 | –0.7              | Dominated  |
| <i>eGFR of 50–80 ml/min</i>  |          |                  |       |                   |            |
| Apixaban                     | \$12,362 | –                | 16.66 | –                 | –          |
| Warfarin                     | \$13,176 | \$814            | 16.12 | –0.54             | Dominated  |
| <i>eGFR of &gt;80 ml/min</i> |          |                  |       |                   |            |
| Warfarin                     | \$8,158  | –                | 16.82 | –                 | –          |
| Apixaban                     | \$9,168  | \$1,010          | 16.98 | 0.16              | \$6,307.25 |

eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-year.

# Fibrilación auricular y ERC: Conclusiones

- La FA es la arritmia crónica más frecuente en ERC, aumenta a medida que disminuye el FG, y se asocia a un mayor riesgo de ictus embólico, de mortalidad y de sangrado.
- Los AVK tienen más problemas de manejo, menor TTR, y mayor riesgo de sangrado en ERC avanzada o terminal.
- En ERC estadios 4-5D no está claro el balance riesgo/ beneficio de la anticoagulación con AVK, por la ausencia de evidencia
- El tratamiento con AVK en los pacientes con ERC se asocia con calcificación vascular/valvular, riesgo de calcifilaxis, nefropatía por warfarina y progresión más rápida de la ERC.



# Fibrilación auricular y ERC: Conclusiones

- Para evaluar la función renal para la elección o ajuste de dosis de un ACOD debe utilizarse la fórmula de Cockcroft y Gault
- Los ACODs presentan beneficios sobre los AVK en pacientes con ERC estadio 3 demostrada en los estudios pivotaes
- Apixaban es el ACOD con menor aclaramiento renal, menor riesgo de acumulación en ERC y con un buen perfil riesgo-beneficio en esta población
  - Beneficio en estudio observacional en pacientes en hemodiálisis
- Los ACODs presentan además, un menor deterioro de la función renal y menor riesgo de lesión renal aguda frente a AVK