

# “Dabigatrán y Rivaroxaban: ¿qué pueden aportar?”

Forum Multidisciplinar de la  
Enfermedad Tromboembólica

Elche, 8 -10 de mayo, 2008



*Prof. Vicente Vicente García*  
*Servicio de Hematología y Oncología Médica*  
*Hospital Universitario Morales Meseguer*  
**MURCIA**



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



# *Anticoagulación 50 años de experiencia*

```
graph TD; A["Anticoagulación  
50 años de experiencia"] --> B["Terapia Parenteral  
Heparina no Fraccionada  
HBPM  
Pentasacárido"]; A --> C["Terapia Oral  
Antivitaminas K"];
```

## Terapia Parenteral

Heparina no Fraccionada

HBPM

Pentasacárido

## Terapia Oral

Antivitaminas K

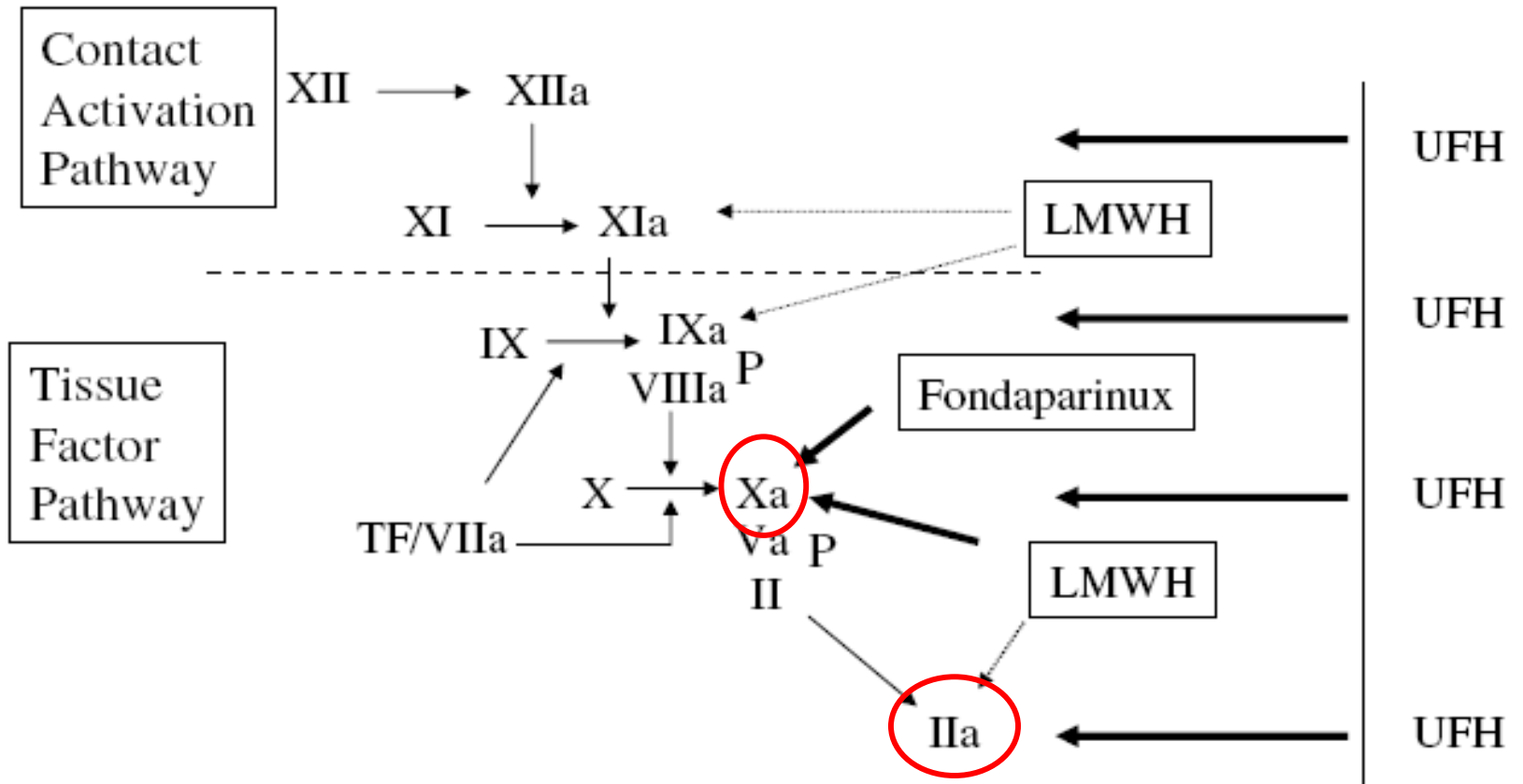
# *Anticoagulantes*

**\* Fármacos de gran utilidad terapéutica**

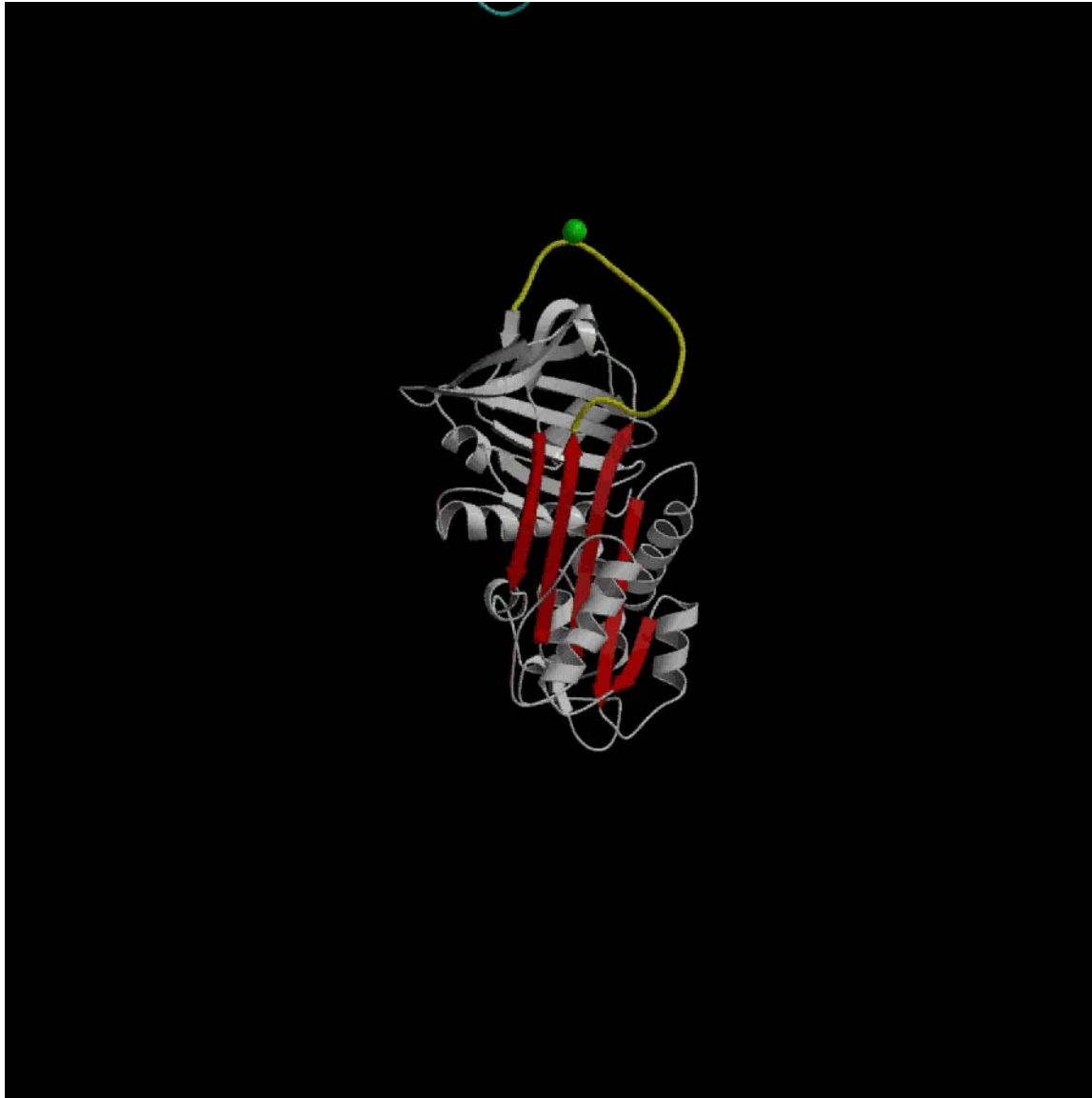
**\* Malas características farmacológicas**

- HNF (parenteral, respuesta no predecible, necesidad de control biológico estricto, complicaciones, etc)
- HBPM (parenteral, complicaciones, no antídoto, etc)
- Anti-vitaminas K ( respuesta heterogénea, interacción con fármacos y dieta, regulación genética, acción lenta, necesidad de control periódico, etc)
- Inhibición indirecta de la coagulación con múltiples dianas

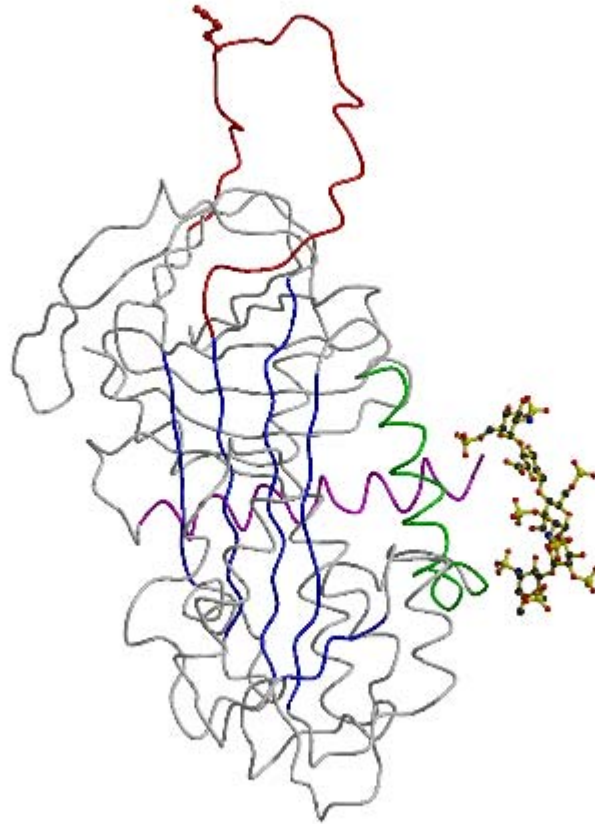
# Mecanismo de acción de las Heparinas y Pentasacárido



# Serpina: Mecanismo de inhibición “suicidio”

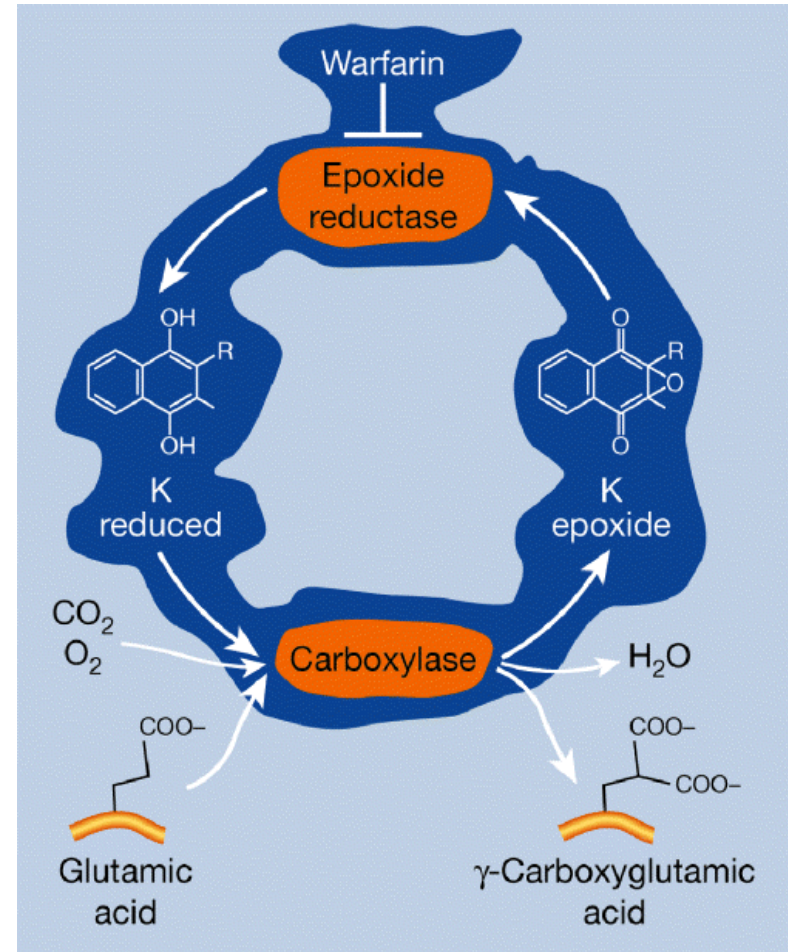


# Interacción Heparina - Antitrombina



# Anti-vitaminas K

- \* **Fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina K**
- \* **Inicio de acción lento (3-5 días)**
- \* **Múltiples interacciones: dieta, fármacos, etc.**
- \* **Influencia genética**
- \* **Necesidad frecuente de controles de laboratorio**



# ANTICOAGULANTE IDEAL

- **Oral (dosis única/día)**
- **Dosis/respuesta lineal**
- **Acción rápida**
- **Antídoto eficaz**
- **No control biológico**
- **No interacciones**
  - **Dieta**
  - **Fármacos**
- **No reacciones adversas**
- **Amplio rango de indicaciones**
- **No control genético**
- **Eliminación no renal**
- **Seguro en embarazo, infancia y vejez**
- **Coste asumible**



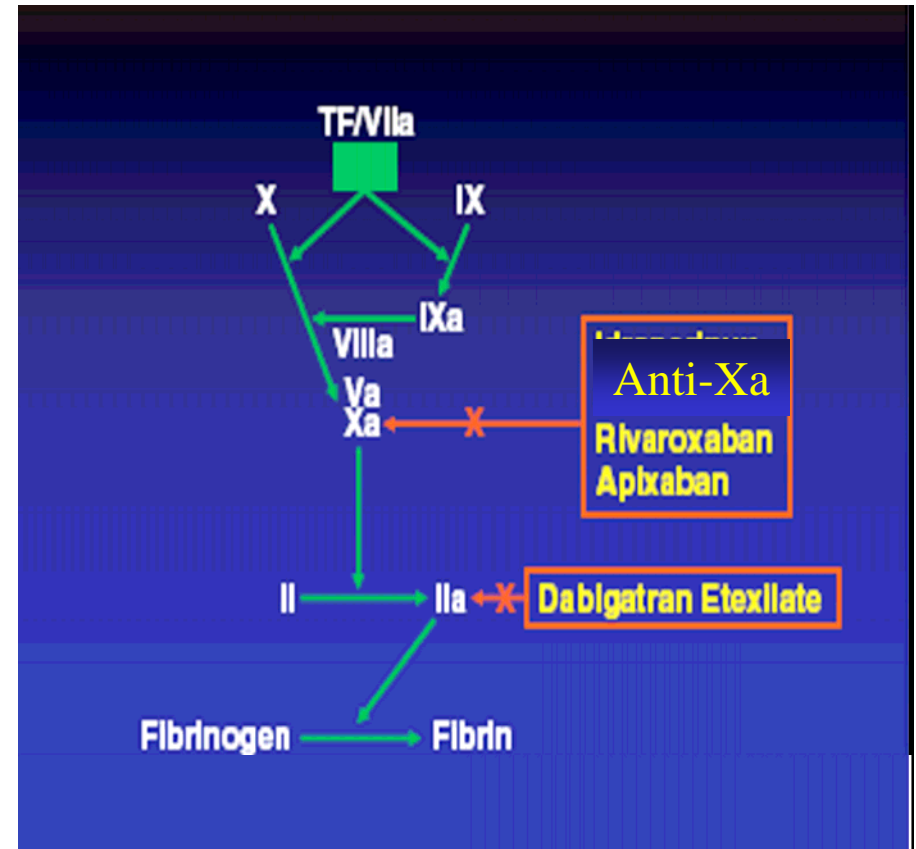
# NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

## \* Efecto anti Factor Xa

- Rivaroxaban
- Apixaban

## \* Efecto anti Factor IIa

- Dabigatran



# *FUNDAMENTO PARA SU ESTUDIO*

## DABIGATRAN

## RIVAROXABAN

**DIANA**

**anti-IIa**

**anti-Xa**

**ANTECEDENTES**

**Ximegalatran**

**HBPM/ Fondaparinux**  
( inhibidor indirecto/parenteral)

**CONTROL  
BIOLÓGICO**

**Test de Ecarina**  
(correlación tiempo/fármaco)

**anti-Xa**  
(Pendiente de estandarización)

# NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>DABIGATRAN</b>
<b>Pm</b>	<b>436</b>	<b>471</b>
<b>Diana</b>	<b>FXa</b>	<b>FIIa</b>
<b>Biodisponibilidad</b>	<b>80%</b>	<b>~ 6,5%</b>
<b>Absorción</b>	<b>GI</b>	<b>GI</b>
<b>Metabolismo CYP</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Tiempo pico máximo</b>	<b>3 h</b>	<b>2 h</b>
<b>Vida media</b>	<b>9 h</b>	<b>14-17 h</b>
<b>Eliminación renal</b>	<b>65%</b>	<b>80%</b>

# RIVAROXABAN: ensayos clínicos (fase III)

		Eficacia % (End-point primario)		RRR (%)	Sangrado % (mayor/menor)	
		Riva	Enoxa		Riva	Enoxa
<b>RECORD 1</b>	<b>3135</b>	<b>1.1</b>	<b>3.7</b>	<b>70 (p&lt;0.001)</b>	<b>0.3/5.8</b>	<b>0.1/5.8</b>
<b>RECORD 2</b>	<b>1723</b>	<b>2.0</b>	<b>9.3</b>	<b>79 (p&lt;0.001)</b>	<b>0.1/5.5</b>	<b>0.1/6.5</b>
<b>RECORD 3</b>	<b>1702</b>	<b>9.6</b>	<b>18.9</b>	<b>49 (p&lt;0.001)</b>	<b>0.6/4.3</b>	<b>0.5/4.4</b>

**RECORD 1:** cadera, 35±4 días. Eriksson 2007

**RECORD 2:** cadera. 35± días (rivaroxaban) y 10-14 (enoxaparina) Eriksson 2007

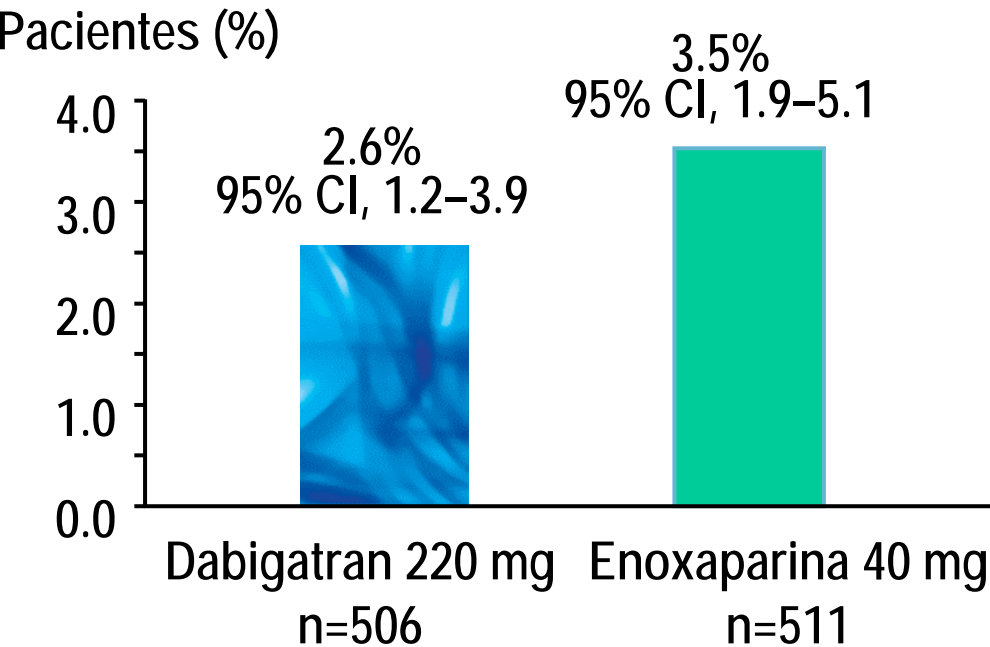
**RECORD 3:** rodilla. 10-14 días Eriksson 2007

**Publicados como resumen**

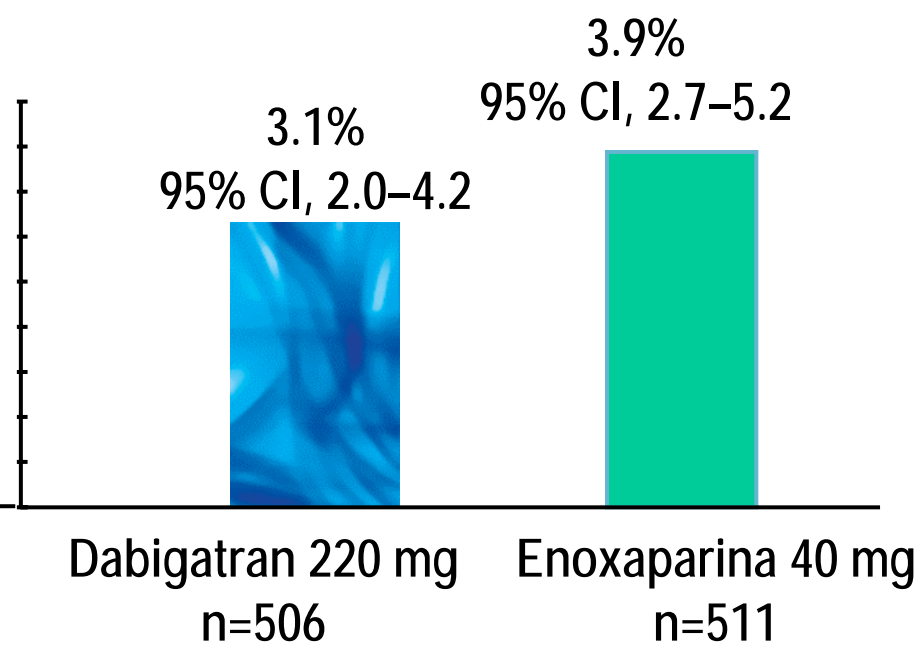
Rivaroxaban 10 mg /24 h 6-8 h post cirugía  
Enoxaparina 40 mg sc/24 h noche antes cirugía

## PREVENCIÓN DEL TEV COMPARABLE A ENOXAPARINA

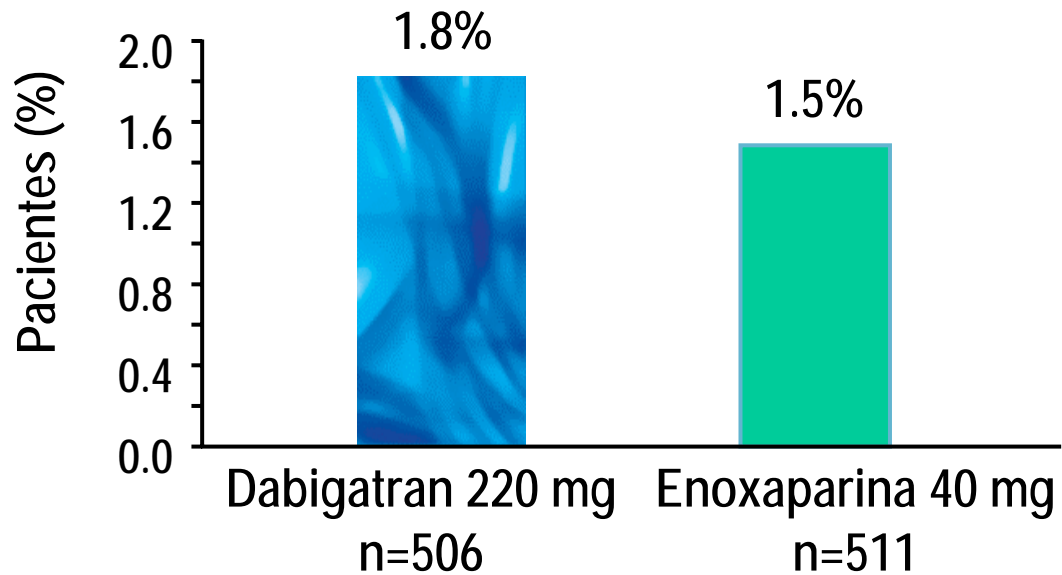
### Recambio total de rodilla



### Recambio total de cadera



# Bajo riesgo de hemorragias mayores



Eriksson BI *et al. J Thromb Haemost* 2007.

Eriksson BI *et al. Lancet* 2007; 370:949–956.

# Dabigatrán (Aprobado por la EMEA, marzo 2008)

## Posología: dosis única diaria

---

### CIRUGÍA DE RODILLA\*

#### DÍA DE LA INTERVENCIÓN



110 mg 1-4 horas tras la intervención

#### DÍAS 2-10



110 mg



110 mg

} UNA VEZ AL DÍA

220 mg dosis total diaria

---

### CIRUGÍA DE CADERA\*

#### DÍA DE LA INTERVENCIÓN



110 mg 1-4 horas tras la intervención

#### DÍAS 2-35<sup>†</sup>



110 mg



110 mg

} UNA VEZ AL DÍA

220 mg dosis total diaria

# Programa de desarrollo clínico Fase III.- (Dabigatran)

## Prevención Primaria de TVP (Cir. Ortop)

---

11 centros en España



## Tratamiento TVP

---

8 centros en España



Prótesis Cadera (EU)   Prótesis Rodilla (EU)   Prótesis Rodilla (US)

## Prevención secundaria TVP

---

8 centros en España



Más de 34.000  
pacientes  
Seguridad hepática

## SPAF

---

9 centros en España





# **Programa de desarrollo clínico**

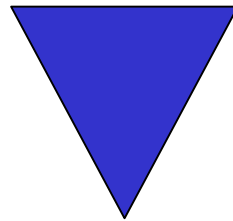
## **Fase III.- (Rivaroxaban)**

- \* Cirugía ortopédica (Finalizados, no publicados)**
  - Cadera....Estudios Record 1 y Record 2**
  - Rodilla....Estudio Record 3**
- \* Prevención de TVP**
- \* Tratamiento de TVP**
- \* SPAF (Prevención Stroke por F.A.)**

*¿ Es la hora de comparar los nuevos  
anticoagulantes orales,  
anti-IIa vs. Anti-Xa?*

**¡ NO !**

- \* Datos clínicos existentes insuficientes**
- \* Datos clínicos existentes no comparables (Grupo Enoxaparina)**
- \* Argumentos de razones teóricas no demostradas con rotundidad**
- \* Solamente demostrable por estudio prospectivo, doble ciego.**



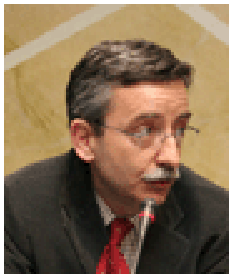
- \* No posible en un periodo cercano**

# **ALGUNAS CUESTIONES POR ACLARAR**

- ✓ **Asegurar seguridad y eficacia en nuevas indicaciones**
- ✓ **Ausencia de antídotos**
- ✓ **Asegurar ausencia de efectos adversos**
- ✓ **Introducir, estandarizar y establecer rango de controles biológicos (tiempo de ecarina y anti Xa).**
- ✓ **Coste económico asumible por el SNS.**

# CONCLUSIONES

- ✓ **Los datos obtenidos hasta la fecha demuestran que tanto el FIIa como el FXa son buenas dianas antitrombóticas**
- ✓ **De forma inminente comenzaremos a disponer de un abanico de antitrombóticos orales**
- ✓ **Conforme se amplie sus indicaciones posiblemente la competencia reducirá el coste**



**"Es una derrota catastrófica"....pero  
R.I.E.T.E es bastante más que un "Club"**