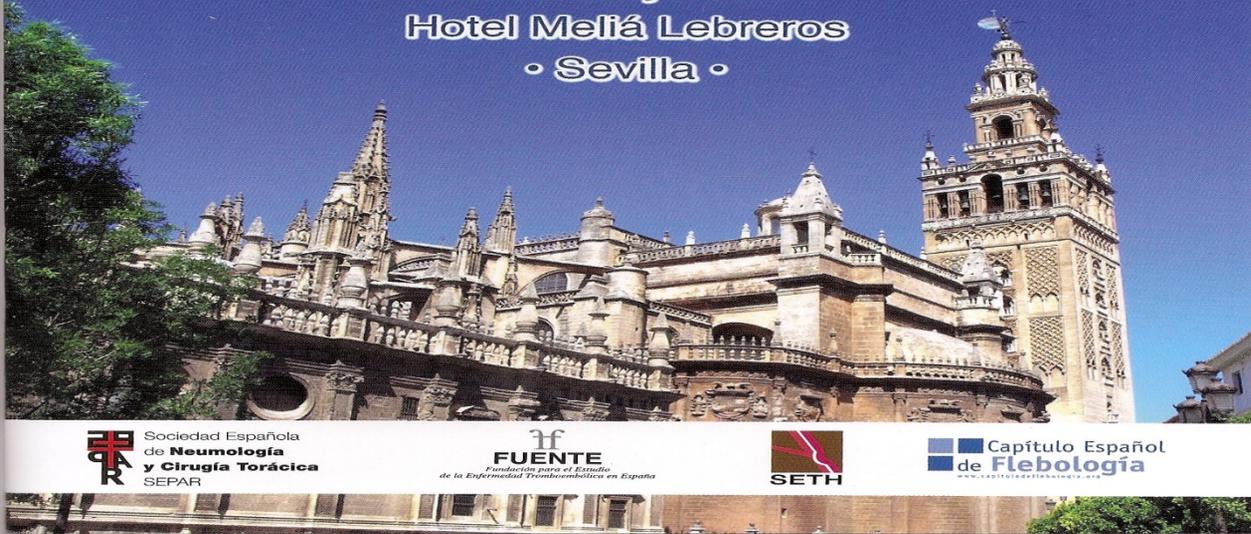


VII

Forum Multidisciplinar de la ETV



12-13 Mayo 2011
Hotel Meliá Lebreros
• Sevilla •



PROFILAXIS AMPLIADA EN PACIENTES MEDICOS

Dr. F. García-Bragado Dalmau.



CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

RECOMENDACIONES DE LA ACCP (8 EDICION)

• 6.0.1. Para los pacientes médicos agudos ingresados en el hospital con insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad respiratoria severa, o que permanezcan inmovilizados en la cama y tiene uno o más factores de riesgo adicional, incluyendo cáncer activo, antecedentes de ETV, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal, recomendamos trombotopofilaxis con HBPM (Grado 1 A), HNF (Grado 1 A) o fondaparinux (Grado 1 A).

• 6.0.2. Para aquellos pacientes médicos con factores de riesgo para la ETV y en los que hay una contraindicación para la trombotopofilaxis con anticoagulantes recomendamos el uso optimo de trombotopofilaxis mecánica (MCP o CNI) (Grado 1 A).

LA DURACION OPTIMA CONTINUA SIN ACLARAR.

PROFILAXIS AMPLIADA EN PACIENTES MEDICOS.

- ESCASO SEGUIMIENTO RECOMENDACIONES ACCP:
 - IMPROVE: 60% RECIBIAN TROMBOPROFILAXIS.
 - ENDORSE: 40% RECIBIAN TROMBOPROFILAXIS.
- LA PROFILAXIS AMPLIADA DE 10 A 35 DIAS HA DEMOSTRADO SER EFICAZ Y SEGURA EN PACIENTES QUIRURGICOS DE ALTO RIESGO.
- TENDENCIAS EN LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES MEDICOS ATENDIDOS EN NUESTROS HOSPITALES:
 - MAYOR EDAD.
 - MAYOR NIVEL DE DEPENDENCIA E INMOVILIZACION.
 - ESTANCIAS MEDIAS MAS CORTAS.

¿ ES POSIBLE QUE LOS PACIENTES MEDICOS SE BENEFICIEN DE LA PROFILAXIS AMPLIADA COMO SUCEDE CON LOS PACIENTES QUIRURGICOS DE ALTO RIESGO?

PROFILAXIS AMPLIADA EN PACIENTES MEDICOS.

- ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS:
 1. EXCLAIM. Ann. Intern.Med. 2010;153:8 – 18.
 2. MAGELLAN. Congreso *American College of Cardiolgy.*
Abril 2011.
 3. ADOPT. En fase de desarrollo (reclutamiento).

ESTUDIO EXCLAIM.

- Multinacional (20), multicentrico (370) aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de grupos paralelos. Febrero 2002 a Marzo de 2006.

- ◆ Edad ≥ 40 años.
- ◆ Inmovilización reciente ≤ 3 días y una movilidad disminuida prevista de 5 ± 2 días
- ◆ Enfermedad médica aguda:
 - Insuficiencia cardíaca, NYHA clase III/IV
 - Insuficiencia respiratoria aguda.
 - Otras patologías incluyendo:
 - AVC isquémico.
 - Infección aguda sin *shock*
 - Cáncer activo.

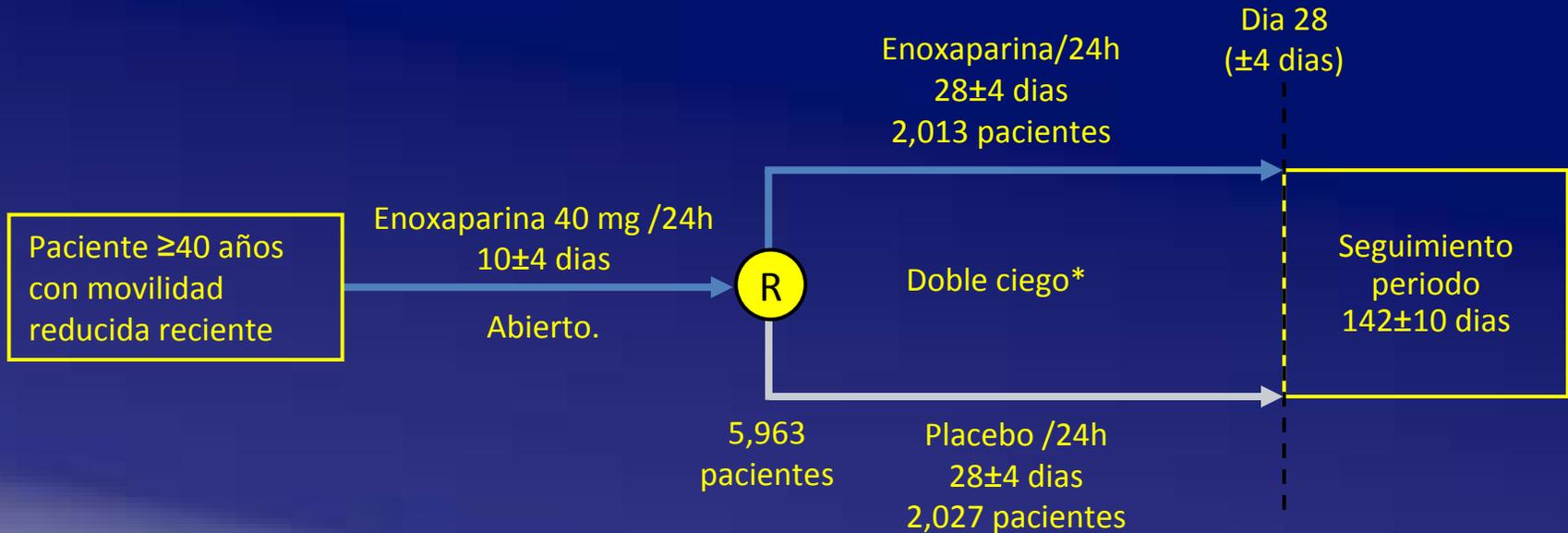
Totalmente
encamados,
inmovilizados.
Nivel 1



Inmovilizados pero
capaces de ir WC.
Nivel 2

ESTUDIO EXCLAIM :PROFILAXIS AMPLIADA EN PACIENTES MEDICOS AGUDOS.

- Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de un regimen de profilaxis ampliada con enoxaparina frente a una pauta estandar en pacientes médicos agudos con movilidad reducida de forma reciente.



EXCLAIM: variables de eficacia y seguridad.

- Parametro principal de eficacia
 - TVP o EP sintomatico o TVP asintomatica valorada por eco al finalizar periodo de tratamiento doble ciego.
- Parametros de seguridad
 - Principal: incidencia de hemorragias mayores durante el periodo (+ 48 horas) de tratamiento doble ciego.
 - Secundario: hemorragias mayores y menores, efectos adversos serios y trombopenia.
- Eventos contabilizados para el periodo de tratamiento doble ciego.
- Eventos durante el periodo de tratamiento abierto no contabilizados.

EXCLAIM: datos demograficos.

Característica	Placebo (n=2,988)	Profilaxis ampliada enoxaparina(n=2,975)
Edad, media (DS), años	67.5 (12.5)	67.9 (12.1)
Sexo, varón, n (%)	1,477 (49.4)	1,467 (49.3)
IIMC \geq 30 kg/m ² , media (DS)	1,008 (33.7)	1,018 (34.2)
Diagnosticos, n (%)		
Infección aguda (sin shock septic o)	1,005 (33.6)	977 (32.8)
Insuficiencia respiratoria aguda	900 (30.1)	905 (30.4)
Insuficiencia cardiaca, NYHA clase III/IV	564 (18.9)	546 (18.4)
AVC isquemico	191 (6.4)	198 (6.7)
Enfermedad reumatica aguda	83 (2.8)	75 (2.5)
Cáncer activo	46 (1.5)	50 (1.7)
Episodio actividad de EII	8 (0.3)	7 (0.2)
Factores de riesgo, n (%)		
Nivel 1 movilidad	1,281 (42.9)	1,292 (43.4)
Nivel 2 movilidad	1,696 (56.8)	1,672 (56.2)
Edad \geq 75 años	903 (30.2)	878 (29.5)
Cancer (activo o previo)	422 (14.1)	395 (13.3)
Historia de ETV	202 (6.8)	200 (6.7)
Obesidad	1,008 (33.7)	1,018 (34.2)
Insuficiencia venosa	409 (13.7)	406 (13.6)
Tratamiento hormonal	63 (2.1)	67 (2.3)
Insuficiencia cardiaca crónica	770 (25.8)	754 (25.3)
Insuficiencia respiratoria crónica	1,191 (39.9)	1,183 (39.8)
Enfermedad inflamatoria crónica	21 (0.7)	8 (0.3)

ESTUDIO EXCLAIM: analisis intermedios.

- Análisis intermedios con el 25%, 50% y 75% pacientes reclutados (4.044).
- Incidencia de ETV menor de la prevista.
- Datos de eficacia: no diferencias significativas entre grupos:
 - 2.4% enoxaparina
 - 3.3% placebo

} p: 0.16
- Datos de seguridad: diferencias significativas en hemorragias mayores:
 - 0.64% enoxaparina
 - 0.29% placebo

} p= 0.05
- Finalización del estudio tal como había sido diseñado.
- Tasa eventos pacientes con inmovilización nivel 1 consistente con el diseño.
- Análisis de subgrupos en pacientes con inmovilización nivel 2; análisis multivariado ciego.
- Enmienda al Protocolo modificando criterios de inclusión.

ESTUDIO EXCLAIM.

- Multinacional (20), multicentrico (370) aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de grupos paralelos. Febrero 2002 a Marzo de 2006.

- ◆ Edad ≥ 40 años.
- ◆ Inmovilización reciente ≤ 3 días y una movilidad disminuida prevista de 5 ± 2 días
- ◆ Enfermedad médica aguda:
 - Insuficiencia cardíaca, NYHA clase III/IV
 - Insuficiencia respiratoria aguda.
 - Otras patologías incluyendo:
 - AVC isquémico.
 - Infección aguda sin *shock*
 - Cáncer activo.

Totalmente
encamados,
inmovilizados.
Nivel 1

○

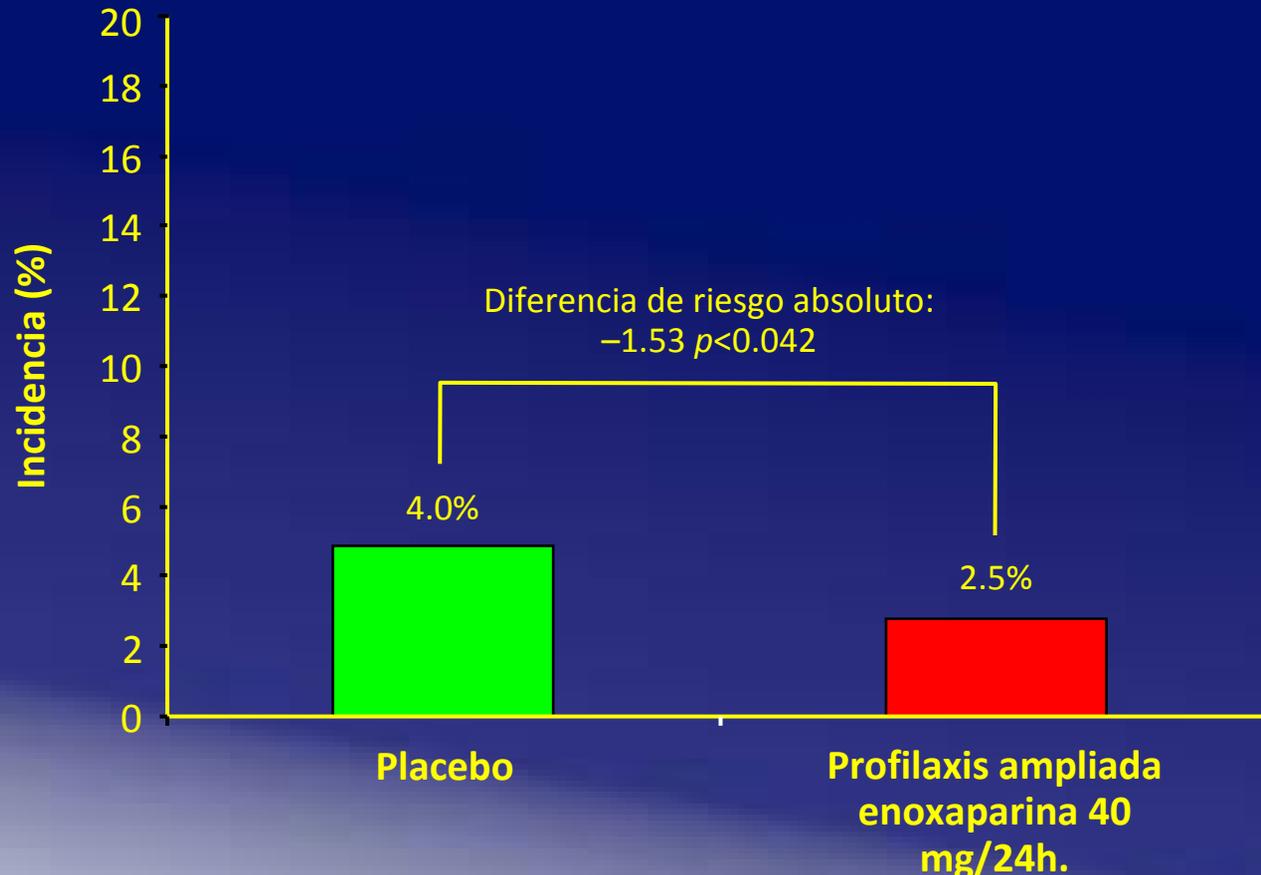
Inmovilizados pero
capaces de ir WC.
Nivel 2

+

Edad >75 años
○
Historia de ETV
○
Diagnostico de cáncer

EXCLAIM: reducción significativa de la ETV con profilaxis ampliada con enoxaparina.

Parametro primario eficacia: incidencia de ETV durante el periodo de tratamiento doble ciego en la población total.



EXCLAIM: componentes parametro primario de eficacia.

Población total	Placebo	Profilaxis ampliada enoxaparina	Diferencia de riesgo absoluto (95% CI)
Dia 28			
ETV sintomatica	24 (1.0)	5 (0.2)	-0.75 (-1.19 to -0.32)
TVP proximal	95 (3.8)	60 (2.4)	-1.37 (-2.37 to -0.37)
EP*	5 (0.2)	1 (0.0)	-0.16 (-0.34 to 0.04)
Dia 90			
Todos ETV	105 (4.2)	65 (2.6)	-1.57 (-2.61 to -0.53)
ETV sintomatica	28 (1.1)	8 (0.3)	-0.79 (-1.28 to -0.31)
TVP proximal	98 (3.9)	61 (2.5)	-1.45 (-2.46 to -0.44)
EP*	7 (0.3)	4 (0.2)	-0.12 (-0.39 to 0.15)

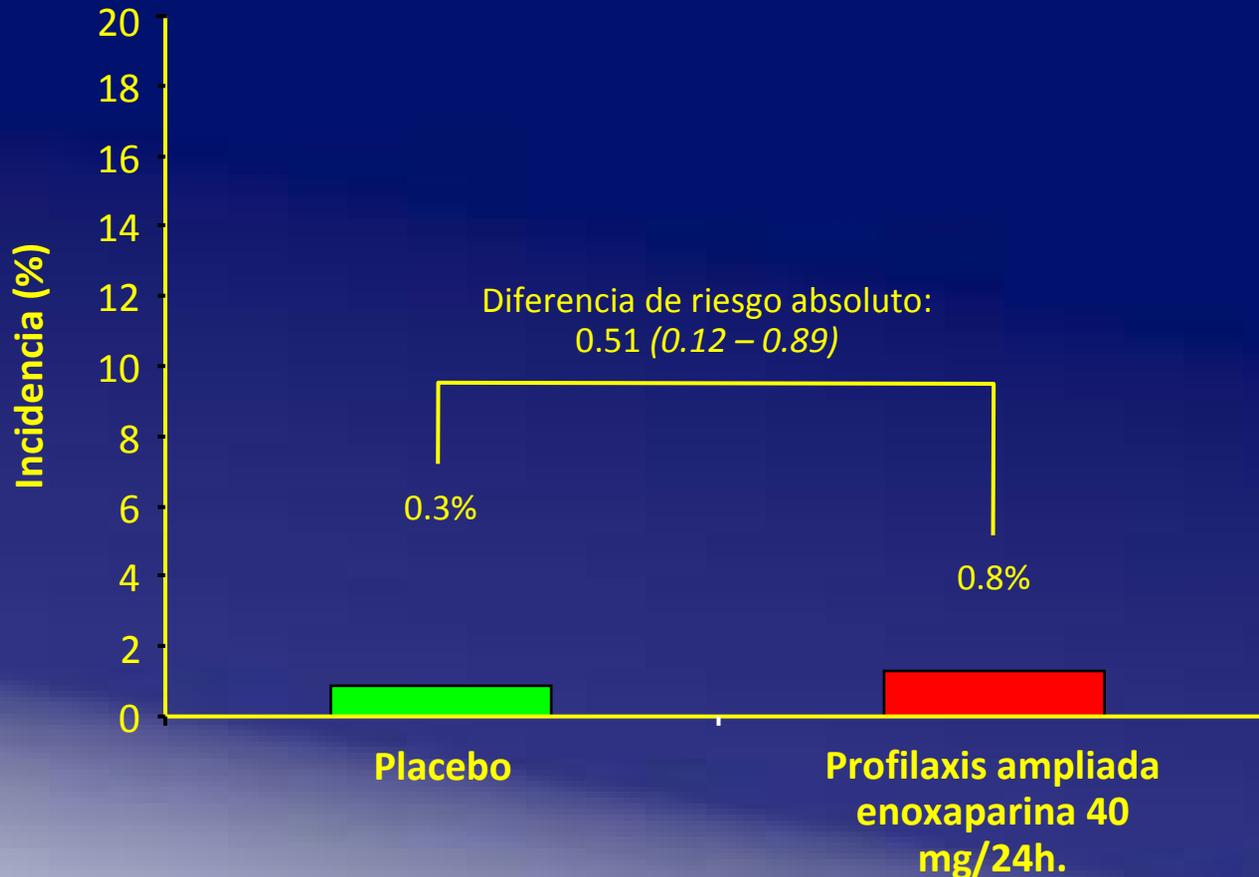
*EP incluyendo casos asintomaticos.

EXCLAIM: datos de seguridad.

Población total	Placebo	Profilaxis ampliada enoxaparina	Diferencia de riesgo absoluto (95% CI)
Hemorragia mayor*, n (%)	10 (0.3)	25 (0.8)	0.51 (0.12–0.89)
Hemorragía fatal, n (%)	0 (0)	1 (<0.1)	
Hemorragias menores (%)	8.9	10.1	1.97 (0.91–3.02)

* Análisis *post hoc* utilizando un umbral en el descenso de la cifra de hemoglobina de 20 g/l.

EXCLAIM: tasa de hemorragias mayores significativamente superior en el grupo de enoxaparina.



EXCLAIM: análisis de subgrupos.

- Tests de interacción en la población total de eficacia mostró una diferencia estadísticamente significativa por sexo ($p=0.016$) y edad ($p=0.011$)
 - Los subgrupos de edad y sexo no mostraban solapamiento (35% de la mujeres eran > 75 años; 59% de los >75 años eran mujeres).
- Valoración de los parámetros principales de eficacia y seguridad por subgrupos de sexo y edad y nivel de inmovilización:
 - Reducción significativa de ETV con enoxaparina en mujeres pero no en varones con incrementos significativos de hemorragias mayores en mujeres pero no en varones.
 - Pacientes >75 años mostraron una reducción significativa de ETV con enoxaparina en todos los niveles de inmovilización y no aumentos significativos de hemorragias mayores.
 - Pacientes ≤ 75 años no experimentaron un claro beneficio con el tratamiento y cierto perjuicio en ambos grupos de inmovilización.

EXCLAIM: análisis de subgrupos.

- **SEXO:** Reducción significativa de ETV en mujeres pero no en varones.
 - Mujeres diferencia riesgo absoluto: -2.71% (-4.15 a -1.28)
 - Varones diferencia riesgo absoluto: -0.36% (-1.79 a 1.07)

Incremento significativo de hemorragias mayores en mujeres pero no en varones (0.66% [0.11 a 1.21]).
- **EDAD:** Mayores de 75 años reducción significativa de ETV en todos los niveles de inmovilización (diferencia de riesgo absoluto de -4.25% [-6.45 a - 2.04]) con aumento no significativo de hemorragias mayores (0.24% [-0.46 a 0.94]).

EXCLAIM: conclusiones.

- Comparada con placebo, la profilaxis ampliada con enoxaparina mostró una reducción en la incidencia combinada de ETV sintomática y asintomática en pacientes médicos agudos.
- La reducción se sumó a la asociada a la profilaxis de corta duración.
- La tasa de hemorragias mayores fue significativamente mayor en el brazo de profilaxis ampliada; si bien, la tasa de hemorragias en ambos brazos fue baja
 - La reducción en ETV sintomática (diferencia riesgo absoluto 0.75%) se asoció con aumento del riesgo de hemorragias mayores (diferencia riesgo absoluto 0.51%)
- Las diferencias en el riesgo absoluto obtenidas en la tasa de eventos para ETV y hemorragias mayores sugieren una relación beneficio/riesgo favorable en los subgrupos de pacientes con inmovilización de nivel 1, en mujeres y particularmente en los mayores de 75 años.

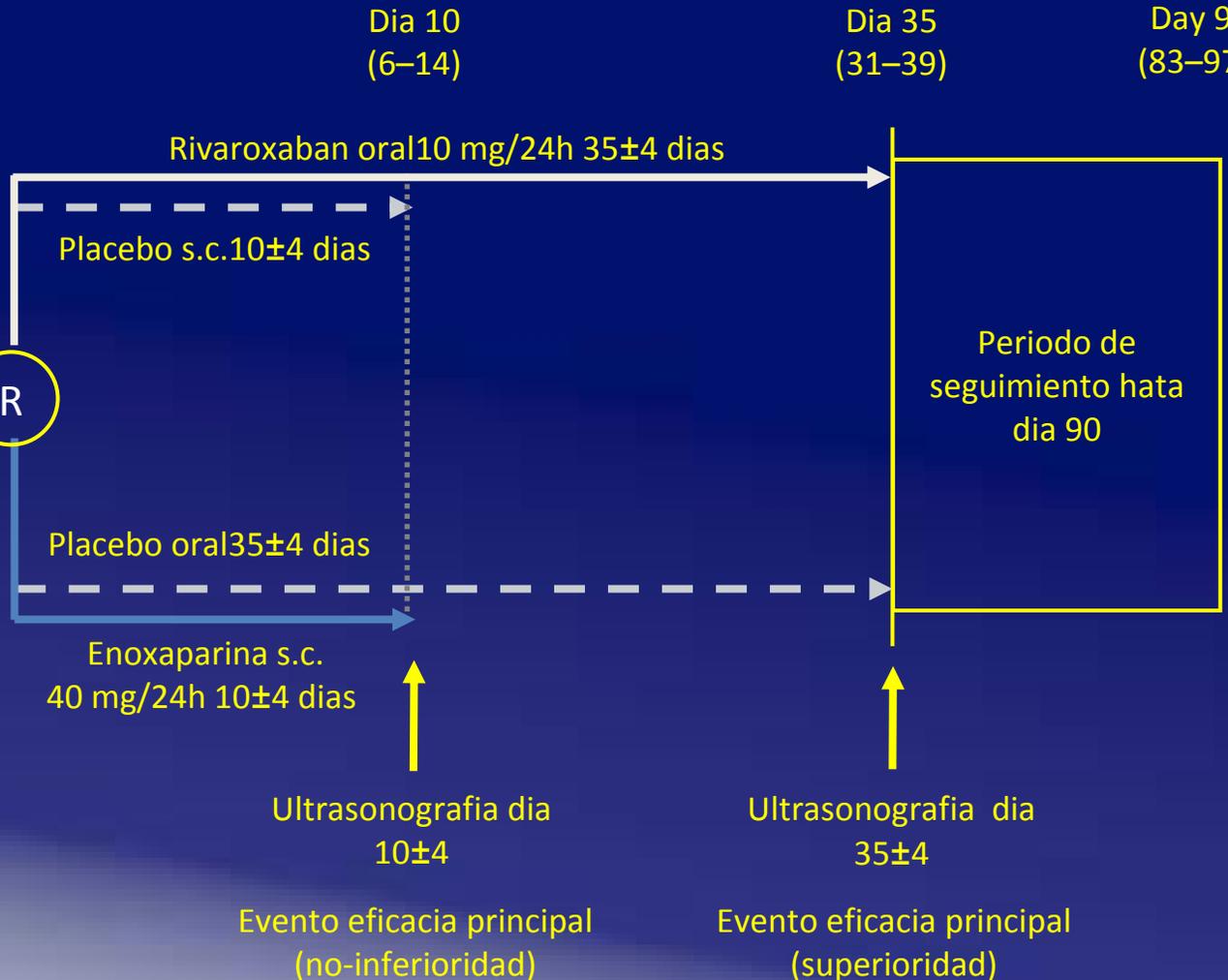
MAGELLAN.

- MAGELLAN: Multicentre, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized iLL patients comparing rivaroxaban with enoxaparin
- Objetivos MAGELLAN:
 - No inferioridad de la profilaxis de ETV con rivaroxaban 10 mg/24h vs. enoxaparina 40 mg/24h durante 10 ± 4 días.
 - Superioridad de la profilaxis de ETV con rivaroxaban 10 mg/24h durante 35 ± 4 días vs enoxaparina 40 mg/24h durante 10 ± 4 días seguida por placebo.
 - Comparar la seguridad de rivaroxaban 10 mg/24h administrada durante $35 \pm$ días con enoxaparina 40 mg/24h durante 10 ± 4 días.

MAGELLAN: diseño.

8.101 pacientes reclutados

Pacientes ≥ 40 años hospitalizados por enfermedad médica aguda with movilidad disminuida.



MAGELLAN: criterios de inclusión.

**Pacientes edad ≥ 40 años
Hospitalizados ≤ 72 horas antes randomización**

con

**Insuficiencia cardiaca (NYHA clase III o IV)
Cáncer activo
AVC isquémico agudo con paresia piernas.**

o

**Al menos un factor de riesgo de ETV y
Insuficiencia respiratoria aguda
Infección aguda
Enfermedades inflamatorias o rúmaticas agudas
AVC sin parálisis piernas**

y

**Inmovilización completa prevista ≥ 1 day
Seguida por movilidad reducida ≥ 4 days
Movilidad limitada prevista posterior adicional[‡]**

MAGELLAN: factores de riesgo adicionales para ETV como parte de los criterios de inclusión.

Factores riesgo persistentes

- Edad ≥ 75 años
- Trombofilia
- Obesidad morbida (IMC ≥ 35 kg/m²)
- Historia de cáncer, TVP o EP o insuficiencia cardiaca (NYHA clase III or IV)
- Varices severas o insuficiencia venosa crónica

Factores de riesgo transitorios

- Cirugía o traumatismo severo recientes.
- Tratamiento hormonal sustitutivo
- Enfermedad infecciosa aguda

MAGELLAN: parametros principales de eficacia y seguridad.

EFICACIA:

- Combinación de :
 - TVP asintomatica detectada por ultrasonografia obligatoria.
 - TVP sintomatica (proximal o distal)
 - EP sintomatico no fatal
 - Muerte relacionada con ETV:
 - En dia 10+4 (test para no-inferioridad)
 - En dia 35+4 (test para superioridad)

SEGURIDAD:

- Combinación de:
 - Hemorragia mayor
 - Hemorragia no mayor pero clinicamente relevante

MAGELLAN: parametros secundarios eficacia

Principal:

- Combinación de la variable principal de eficacia combinada con todas las causas de mortalidad (dia 10+4 y dia 35+4)

Otras:

- ETV sintomatica posterior dia 10+4, dia 35+4 y dia 90+7
- Mortalidad por todas las causas posterior al dia 90+7
- **Beneficio clinico neto** (combinación de TVP proximal asintomatica, TVP sintomatica, EP sintomatico no fatal, muerte relacionada con ETV, hemorragia mayor asociada al tratamiento, y hemorragia no mayor pero clinicamente relevante en dia 10+4 y dia 35+4)
- Incidencia de cada uno de los componentes del parametro principal de eficacia (dia 10 + 4, dia 35 + 4 y dia 90 + 7)
- Combinación de muerte cardiovascular, IAM agudo o AVC isquemico agudo (dia10+4, dia 35+4 and dia 90+7)

MAGELLAN: datos demograficos.

Datos demograficos y características de los pacientes reclutados en el estudio MAGELLAN (n=8101 pacientes reclutados hasta Julio 2010)

Edad, media (años)	~69
Mujeres (%)	~46
Insuficiencia cardiaca (%)	~34
Enfermedad infecciosa aguda (%)	~32
Insuficiencia respiratoria aguda (%)	~24
AVC isquemico agudo (%)	~17
Cáncer activo (%)	~8
Enfermedades inflamatorias y reumaticas agudas (%)	~5

MAGELLAN: resultados.

✓ EFICACIA:

- Dia 10: rivaroxaban NO inferior a enoxaparina.
Evento primario 2.7% en ambos brazos (p=0.0025)
- Dia 35: profilaxis ampliada con rivaroxaban superior.
Eventos 4.4.% vs 5.7% (RRR 22.9%; HR: 0.77 (IC 95%:
0.62 – 0.926) p= 0.021

MAGELLAN: resultados eficacia.

Primary efficacy outcome at day 10

Outcome	Rivaroxaban, n=2939 (%)	Enoxaparin, 2993 (%)
Composite efficacy outcome*	2.7	2.7
Asymptomatic proximal DVT	2.4	2.4
Symptomatic lower extremity DVT	0.2	0.2
Symptomatic nonfatal PE	0.2	0.1
VTE-related death	0.1	0.2

* p para no inferioridad =0.0025

MAGELLAN: resultados eficacia.

Primary efficacy outcome at day 35

Outcome	Rivaroxaban, n=2967 (%)	Enoxaparin, n=3057 (%)
Composite efficacy outcome*	4.4	5.7
Asymptomatic proximal DVT	3.5	4.4
Symptomatic lower extremity DVT	0.4	0.5
Symptomatic nonfatal PE	0.3	0.5
VTE-related death	0.6	1.0

* HR = 0.77 (IC 95%: 0.62 – 0.96); p=0.02

MAGELLAN: resultados.

✓ SEGURIDAD:

- Tasas globales de hemorragias bajas.
- Profilaxis a corto plazo con rivaroxaban mostró tasa significativamente mayor de hemorragias clinicamente relevantes: 2.8% vs 1.2% (RR: 2.3; $p < 0.0001$)
- Profilaxis ampliada con rivaroxaban mostró tasas significativamente superiores de hemorragias mayores y no mayores pero clinicamente significativas: 4.1% vs 1.7% (RR: 2.5; $p < 0.0001$)

MAGELLAN: resultados seguridad.

Bleeding results at days 1-10

Outcome	Rivaroxaban, n=3997 (%)	Enoxaparin, n=4001 (%)
Clinically relevant bleeding*	2.8	1.2
Major bleeding	0.6	0.3
Fall in hemoglobin >2g/dL	0.4	0.2
Transfusions >2 units blood	0.4	0.1
Critical site bleeding	0.1	0.1
Fatal bleeding	0.1	<0.1

* HR = 2.3; p < 0.0001

MAGELLAN: resultados seguridad.

Bleeding results at days 11-35

Outcome	Rivaroxaban, n=3997 (%)	Enoxaparin, n=4001 (%)
Clinically relevant bleeding*	1.4	0.5
Major bleeding	0.5	0.1
Fall in hemoglobin >2g/dL	0.4	<0.1
Transfusions >2 units blood	0.2	<0.1
Critical site bleeding	0.1	<0.1
Fatal bleeding	<0.1	0

* HR = 3.0; p < 0.0001

MAGELLAN: resultados.

Net clinical benefit at day 35 (%)

	Rivaroxaban, n=3997	Enoxaparin, n=4001
Net clinical benefit	9.4	7.8

MAGELLAN: conclusiones.

- EL ESTUDIO MAGELLAN MOSTRO QUE RIVAROXABAN ORAL NO FUE INFERIOR A ENOXAPARIANA EL LA PROFILAXIS A CORTO PLAZO Y FUE SUPERIOR EN LA PROFILAXIS AMPLIADA PERO SE ASOCIÓ A INCREMENTOS SIGNIFICATIVOS DE HEMORRAGIAS MAYORES Y NO MAYORES PERO CLINICAMENTE RELEVANTES.
- ANALISIS DEL BENEFICIO CLINICO NETO, PREESPECIFICADO EN EL PROTOCOLO, NO SE OBSERVÓ UN CONSISTENTE Y POSITIVO BALANCE BENEFICIO/RIESGO EN EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.
- PENDIENTES DE ANALISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES QUE PUDIERAN BENEFICIARSE DE LA PROFILAXIS CON RIVAROXABAN.

ADOPT trial investigating apixaban in acutely medically ill patients

- ADOPT: ensayo fase III randomizado, doble-ciego, grupos paralelos, multicentrico para estudio de la seguridad y eficacia de apixaban para la profilaxis de la ETV en pacientes médicos agudos durante y posteriormente a su hospitalización.

ADOPT: diseño.

