

*XXX Congreso de la Sociedad
Española de Medicina Interna*

*Nuevos anticoagulantes orales
Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa*

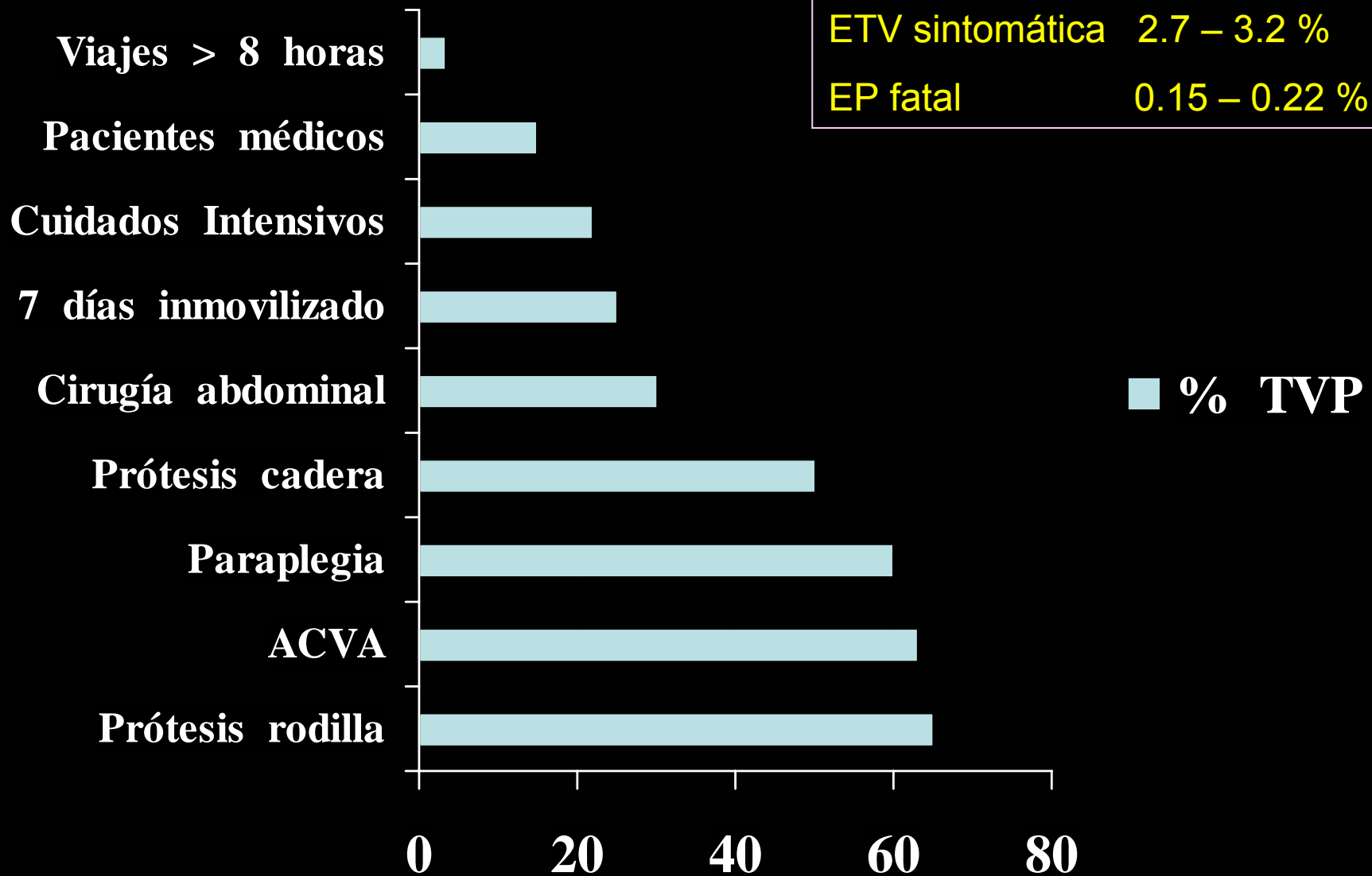
Dr. José A. Nieto Rodríguez

Hospital Virgen de la Luz

Cuenca

Valencia 2009

INCIDENCIA DE TVP SIN PROFILAXIS

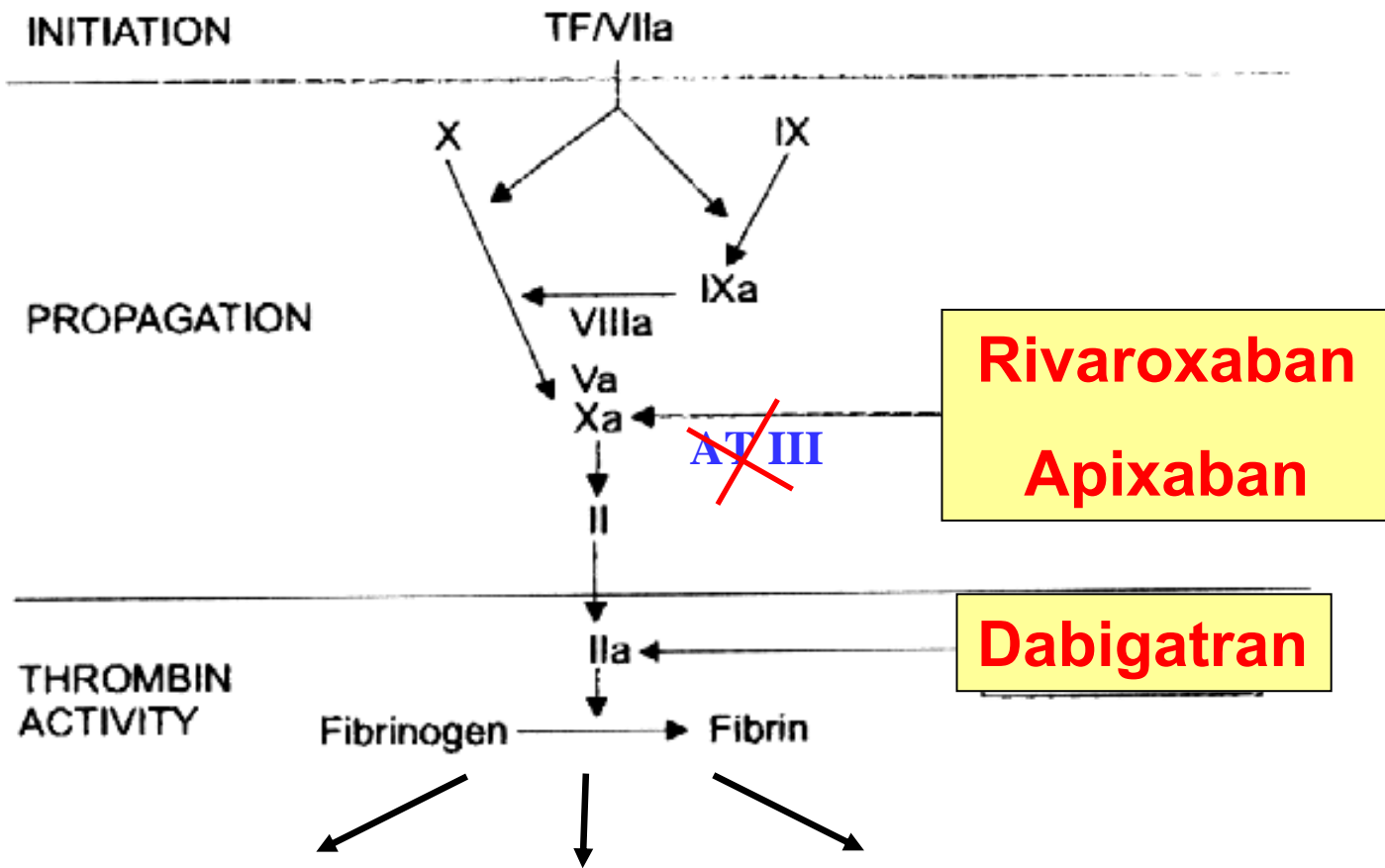


	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
<i>Cirugía ortopédica</i>	REMODEL	RECORD1	ADVANCE1
	RENOVATE	RECORD2	ADVANCE2
	REMOBILIZE	RECORD3 RECORD4	ADVANCE3
<i>ETV fase inicial</i>	RECOVER	EINSTEIN	CV185-056
<i>ETV largo plazo</i>	REMEDY	EINSTEIN (EXT)	CV185-057
<i>Fibrilación auricular</i>	RELY	ROCKET	AVERROES
			ARISTOTELE
<i>Cardiopatía isquémica</i>	REDEEM	ATLAS	APPRAISE
<i>Prevención médica</i>		MAGELLAN	ADOPT

Fondaparinux (Arixtra®), 2.5 mg sc /día

Prevención del tromboembolismo en cirugía ortopédica

7344 pacientes	Fondaparinux	Enoxaparina	P
	%	%	
ETE total	6.8	13.7	< 0.001
TVP proximal	1.3	2.9	<0.001
ETE sintomática	0.6	0.4	NS
Hemorragia total	2.7	1.7	0.008
“ reintervención (n)	12	8	NS
“ mortal / grave (n)	0	2	NS
Transfusión	53.9	51.5	0.04
Trombopenia	3	5.3	NS
Mortalidad	1.3	1.4	NS

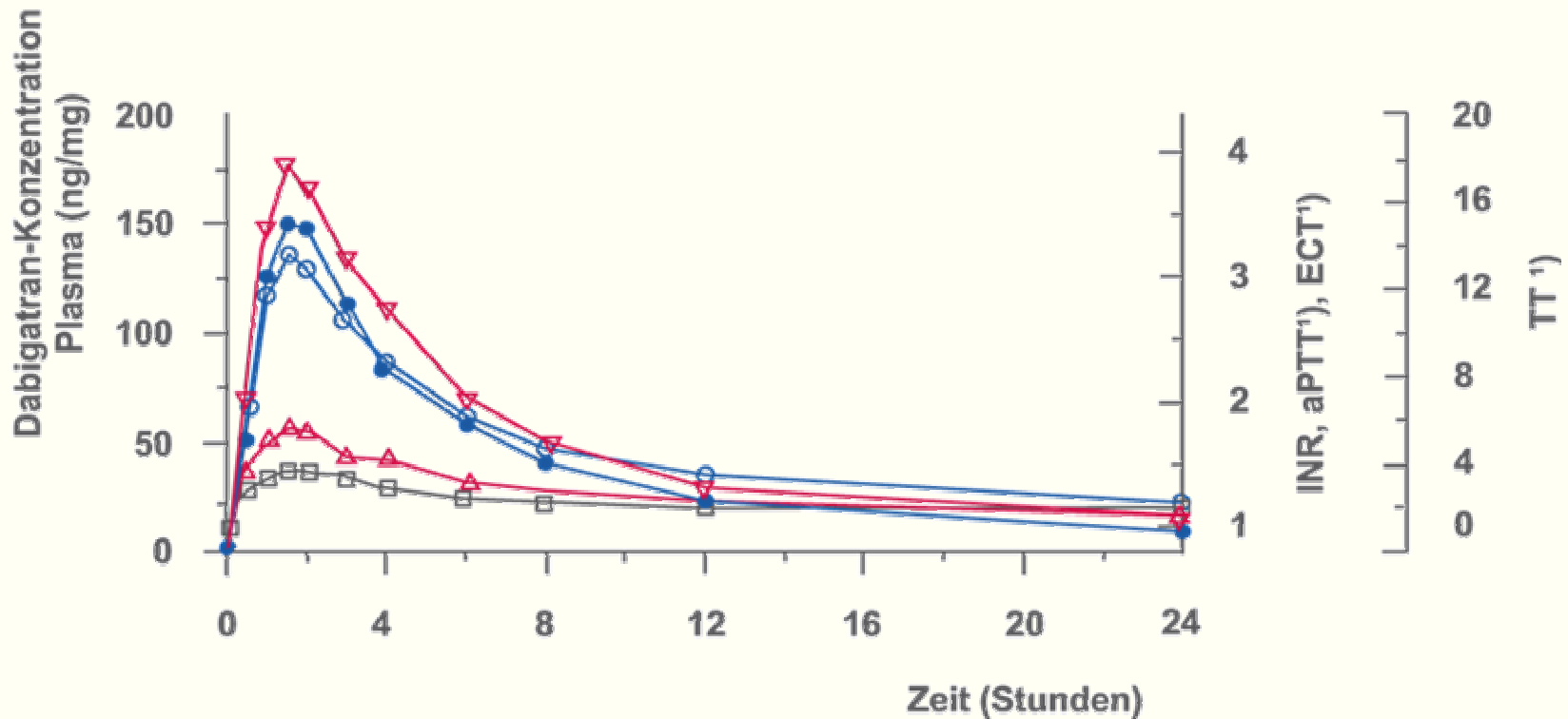


Inhibidor del factor tisular	Activación y agregación plaquetaria	Activación de la proteína C
------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------

Nuevos anticoagulantes

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	BID	QD	QD
Alimentos	No	No	No
Edad / Peso	± 15-30%	± 24%	
Biodisponibilidad	5-6%	80%	58%
Vida media	8-17 h	9 h	12 h
“ funcional	12 h	6-7 h	
T max	30-120'	2-3 h	3 h
Unión a proteínas	35%	>90%	
Elevación INR	No	Ligera	
Elevación TTPA	No o ligera	Ligera	
Eliminación renal	80%	66%	25%
Eliminación GI	6%	28%	75%

Monitorización efecto biológico

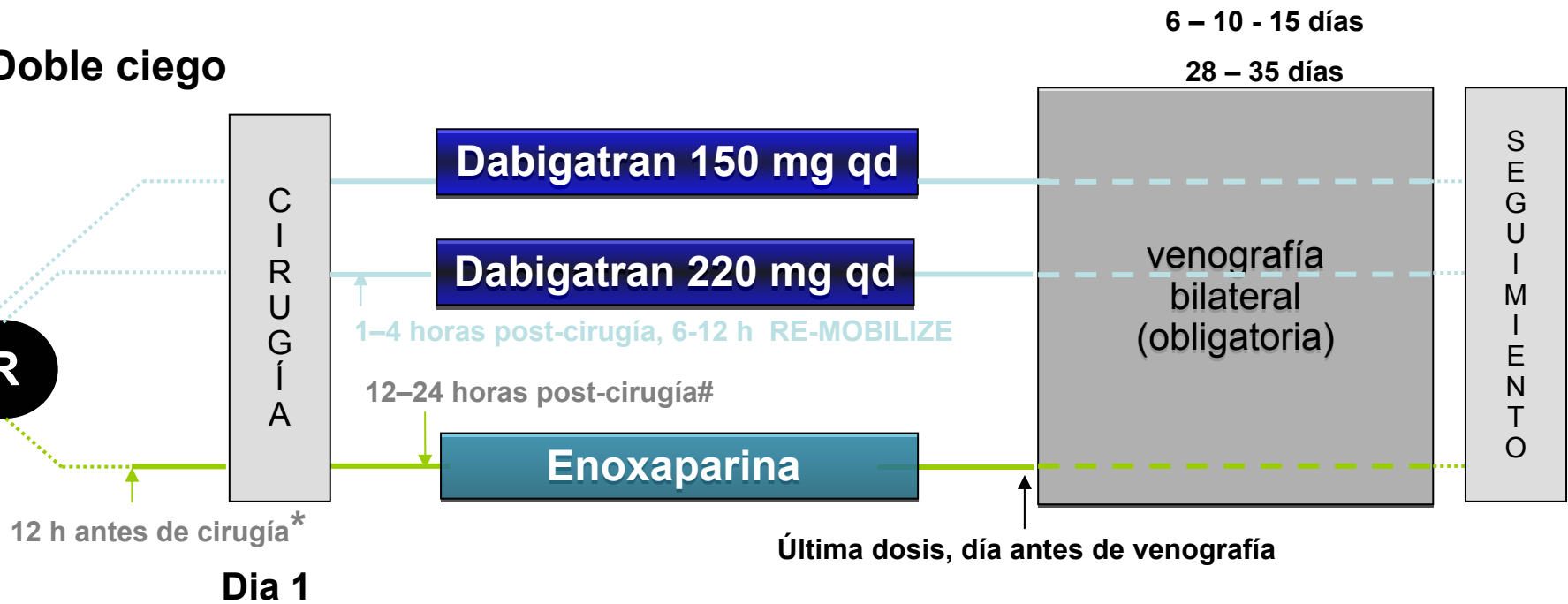


Concentration plasmática de dabigatran (●)

INR (□); ECT-Ratio (○); aPTT-Ratio (Δ); Thrombina ratio (▽)

Doble ciego

R



Estudio		Dabigatran días	Enoxaparina (mg); días
RE-MODEL	RTR	6 - 10	40 mg QD ; 6 - 10 d
RE-NOVATE	RTC	28 - 35	40 mg QD ; 28 - 35 d
RE-MOBILIZE	RTR	12 - 15	30 mg BID ; 12 - 15 d

RTC, reemplazo total cadera; RTR, reemplazo total de rodilla





Meta-análisis

Dabigatrán vs Enoxaparina 40 mg QD

No inferioridad

RE-MODEL	}	VTE + Muerte	= 0.95 (0.82-1.10)
RE-NOVATE		Hemorragia mayor	= 1.24 (0.75-2.05)

	Dabigatran	Enoxaparina	p
	%	%	
ETE total	16.1	18.6	NS
TVP proximal	2.2	3.3	NS
TVP distal	13.8	15.1	NS
TVP sintomática	0.4	0.6	NS
EP sintomática	0.3	0.2	NS
ETV grave + fatal	2.9	3.8	NS



Hemorragias

	Dabigatran 220 N = 1.825 %	Dabigatran 150 N = 1.866 %	Enoxaparina N = 1.848 %
H grave	1.10	0.91	1.03
H fatal	0.05	0.05	0
H órgano crítico	0	0	0
+ 2 U sangre	1.59	0.75	1.14
Suspensión de tto	0.16	0.05	0.05
H clínicamente relevante	4.82	5.52	4.17
H menor	7.12	7.02	7.74

Meta-análisis

Dabigatrán vs Enoxaparina

No inferioridad

RE-MODEL

RE-NOVATE



VTE + Muerte = 0.95 (0.82-1.10)

Hemorragia mayor = 1.24 (0.75-2.05)

RE-MOBILIZE



VTE + Muerte = 0.81 (0.68-0.97)

Hemorragia mayor = 0.6% vs 1.4%

Meta-análisis

Dabigatrán vs. Enoxaparina

Cirugía ortopédica de cadera o rodilla

NO HAY DIFERENCIA ENTRE TRATAMIENTOS

ETV total + Muerte	1.05 (0.87 – 1.26)	
ETV mayor	0.94 (0.61 – 1.44)	No : distal No : muerte no EP
Hemorragia mayor	0.94 (0.61 – 1.75)	
Hemorragia relevante	1.15 (0.88 – 1.50)	
Hemorragia menor	1.00 (0.85 – 1.16)	

RECORD: programa fase III para la prevención de TEV

- Rivaroxaban 10 mg qd comparado con enoxaparina
- Mismos parámetros de eficacia y seguridad
- Mismos Comités, independientes y ciegos

RECORD 1

Artroplastia cadera

Rivaroxaban 10 mg od durante 35±4 days

vs

Enoxaparina 40 mg od durante 35±4 días

N=4,541

RECORD 2

Artroplastia cadera

Rivaroxaban 10 mg od durante 35±4 days

vs

Enoxaparina 40 mg od durante 12±2 días seguido de placebo

N=2,509

RECORD 3

Artroplastia rodilla

Rivaroxaban 10 mg od durante 12±2 days

vs

Enoxaparina 40 mg od durante 12±2 días

N=2,531

RECORD 4

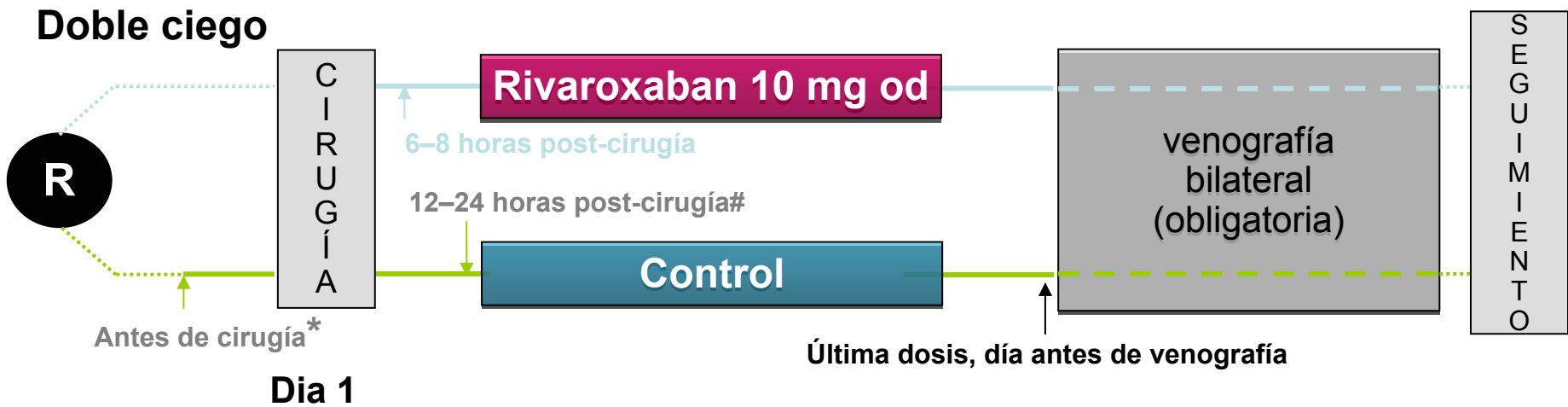
Artroplastia rodilla

Rivaroxaban 10 mg od durante 12±2 days

vs

Enoxaparina 30 mg bid durante 12±2 días

N=3,148



Estudio		Rivaroxaban (semanas)	Enoxaparina (mg); (semanas)
RECORD1	RTC	5	40 qd; 5
RECORD2	RTC	5	40 qd; 2‡
RECORD3	RTR	2	40 qd; 2
RECORD4	RTR	2	30 bid; 2

*RECORD1, 2 y 3; #RECORD 4 12–24 horas post-cirugía; ‡seguido de placebo oral 3 semanas;
R, randomización; qd, una vez al día; RTC, reemplazo total cadera; RTR, reemplazo total de rodilla

Turpie AGG *et al. Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36:A15 (Abstract O57).

Meta-análisis

Rivaroxaban vs Enoxaparina 40 mg QD Superioridad

RECORD-1

RECORD-2

RECORD-3

VTE + Muerte = 0.38 (0.22-0.62)

Hemorragia mayor = 0.3% vs 0.2%

	Rivaroxaban	Enoxaparina	p
	%	%	
ETE total	3.9	8.9	<0.001
TVP proximal	0.4	2.1	<0.001
TVP distal	3.3	6.7	<0.001
TVP sintomática	0.4	1.0	0.004
EP sintomática	0.14	0.18	NS
ETV grave + fatal	0.5	2.2	<0.001

Meta-análisis

Rivaroxaban vs Enoxaparina Superioridad

RECORD-1

RECORD-2

RECORD-3

RECORD-4

VTE + Muerte = 0.38 (0.22-0.62)

Hemorragia mayor = 0.3% vs 0.2%

VTE + Muerte = 0.69 (0.48-0.99)

Hemorragia mayor = 0.7% vs 0.3%

Apixaban 2.5 mg vs Enoxaparina 30 mg BID

Recambio total de rodilla

No inferioridad

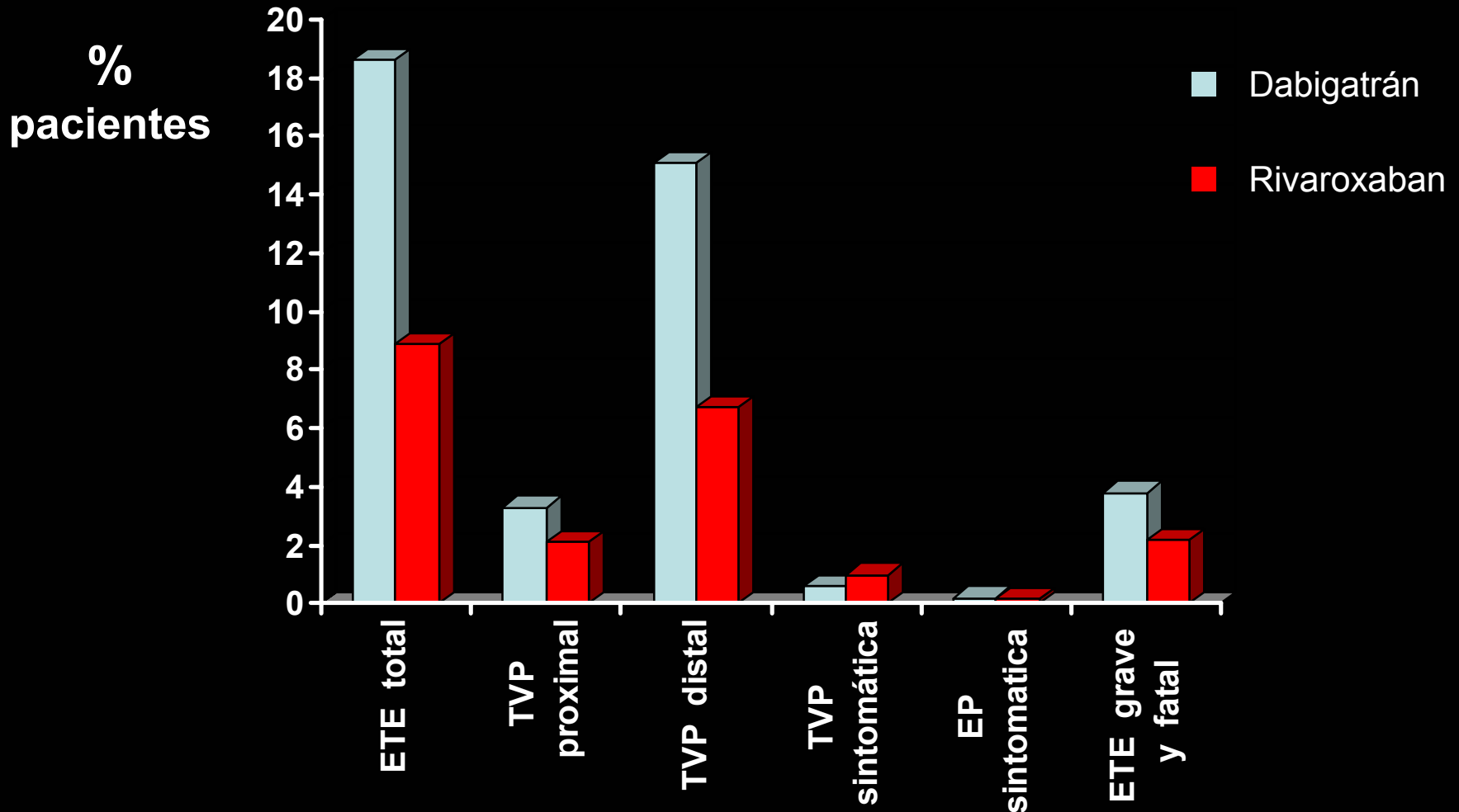
ADVANCE 3195 pacientes

VTE + MUERTE 1.02 (0.78 – 1.32)

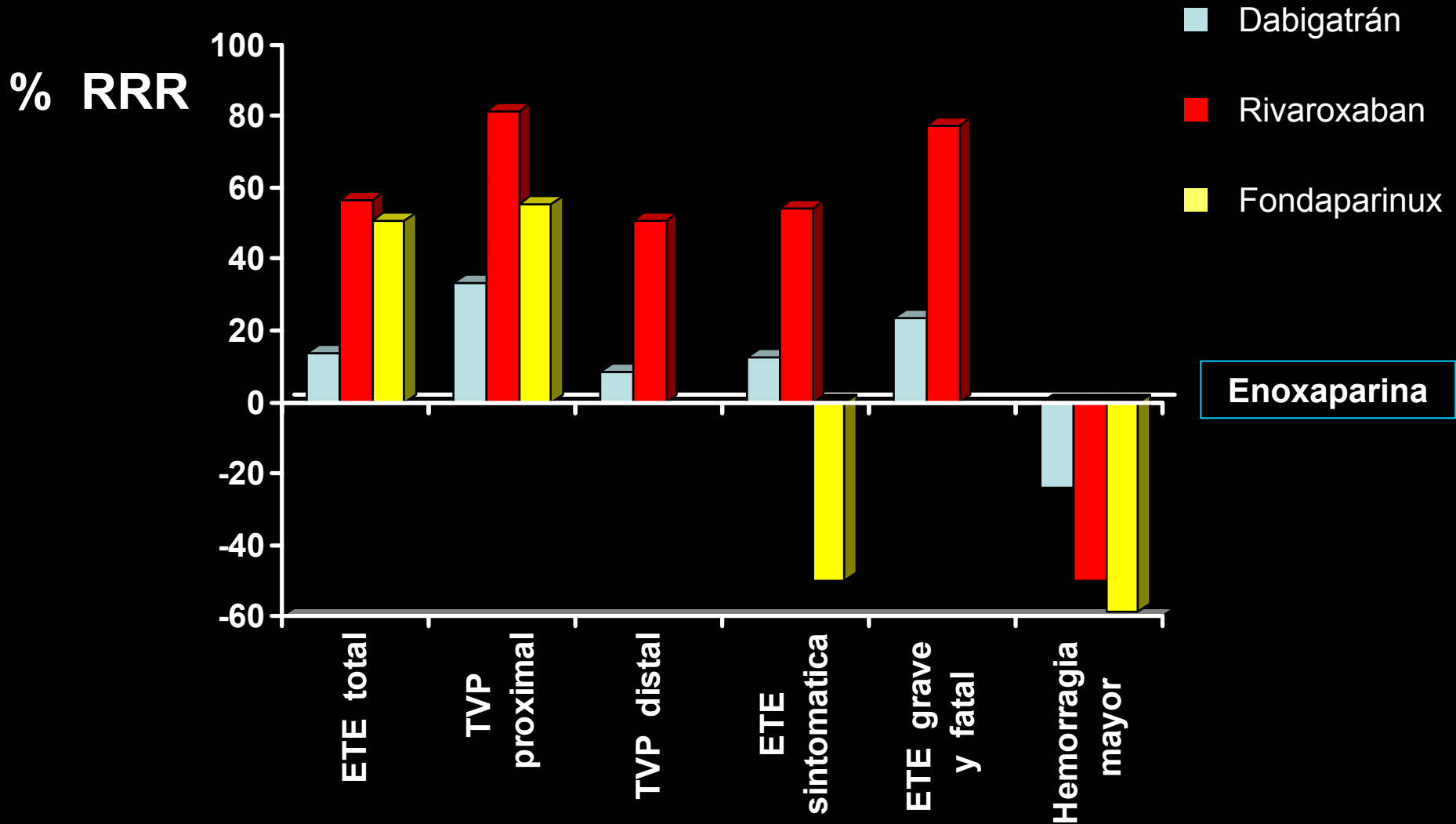
Hemorragias 2.9 % vs 4.3 % (p=0.03)

Prevención de ETV en cirugía ortopédica

Pacientes tratados con enoxaparina 40 mg QD en los ensayos con Rivaroxaban y Dabigatran



RRR con Dabigatran, Rivaroxaban y Fondaparinux comparados con Enoxaparina 40 mg QD



**Comercializado en España en
noviembre de 2008**



**Comercializado en España
en junio de 2009**



Dabigatrán

Artroplastia de rodilla*

Día de la intervención



110 mg entre 1-4 horas después de la intervención

Días 2-10



110 mg

110 mg

} Una vez al día

220 mg dosis diaria total

Artroplastia de cadera*

Día de la intervención



110 mg entre 1-4 horas después de la intervención

Días 2-35[†]



110 mg

110 mg

} Una vez al día

220 mg dosis diaria total

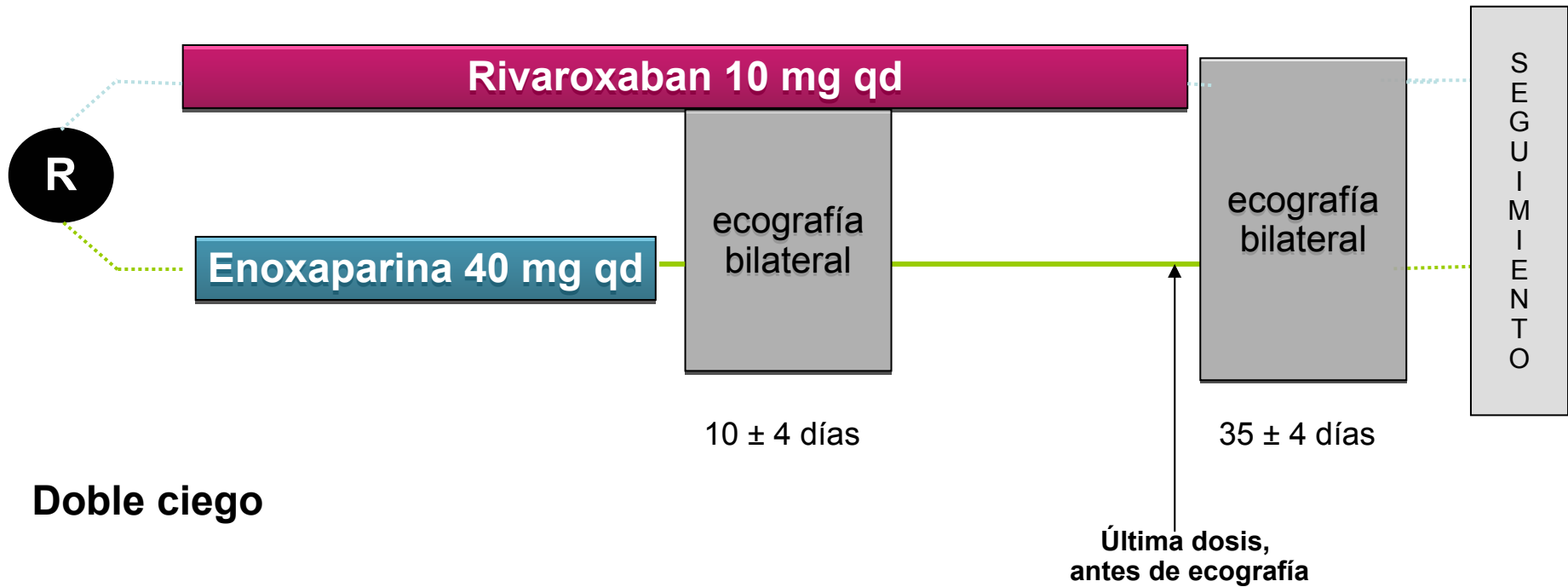
No usar si se coloca un catéter epidural permanente

Iniciar tras retirada del catéter o más de 24 horas de HBPM

Prevención de ETV en cirugía ortopédica

Coste del fármaco para 30 días de tratamiento

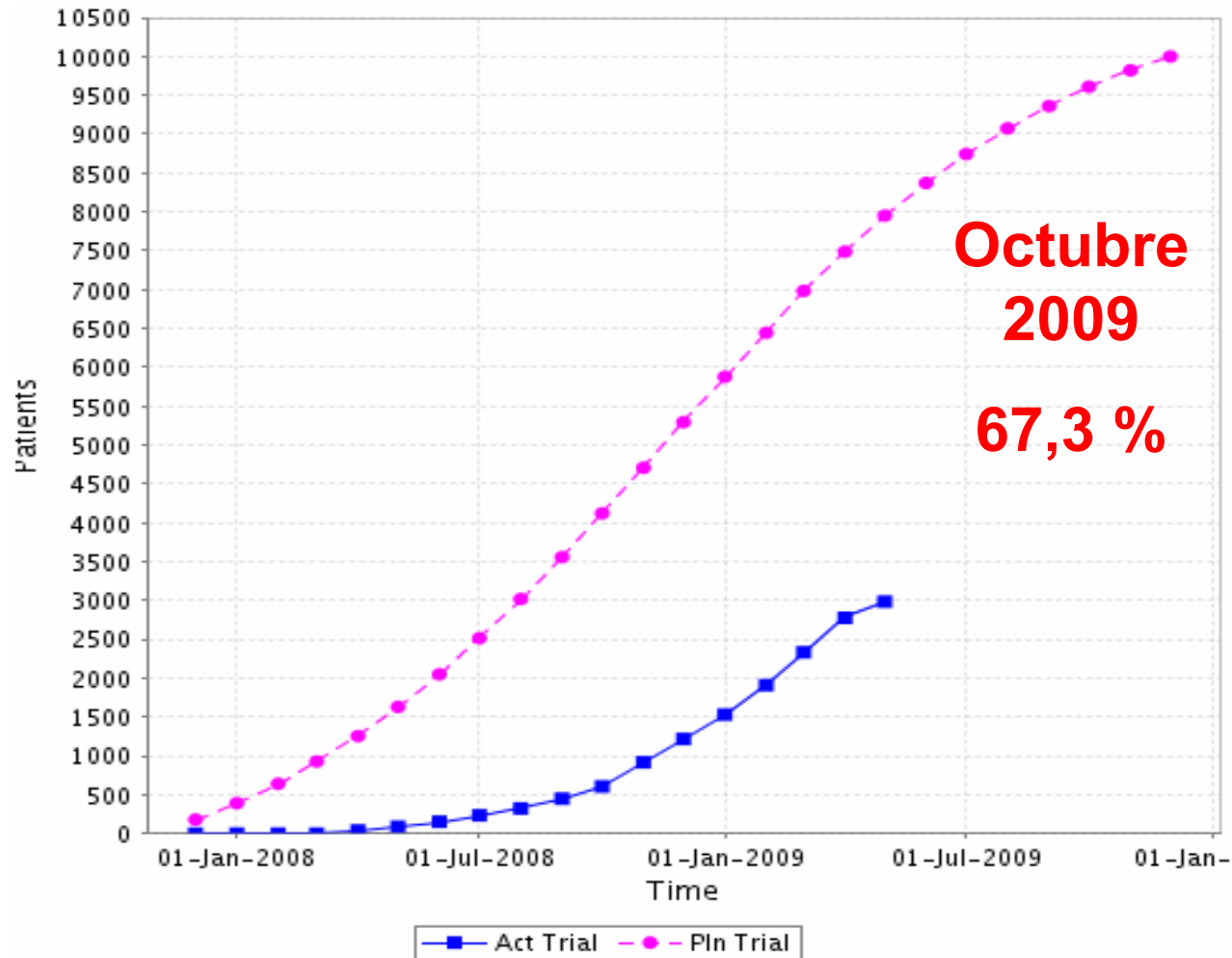
Enoxaparina	117,08 €
Dabigatrán	158,19 €
Rivaroxaban	190,62 €
Fondaparinux	414,18 €



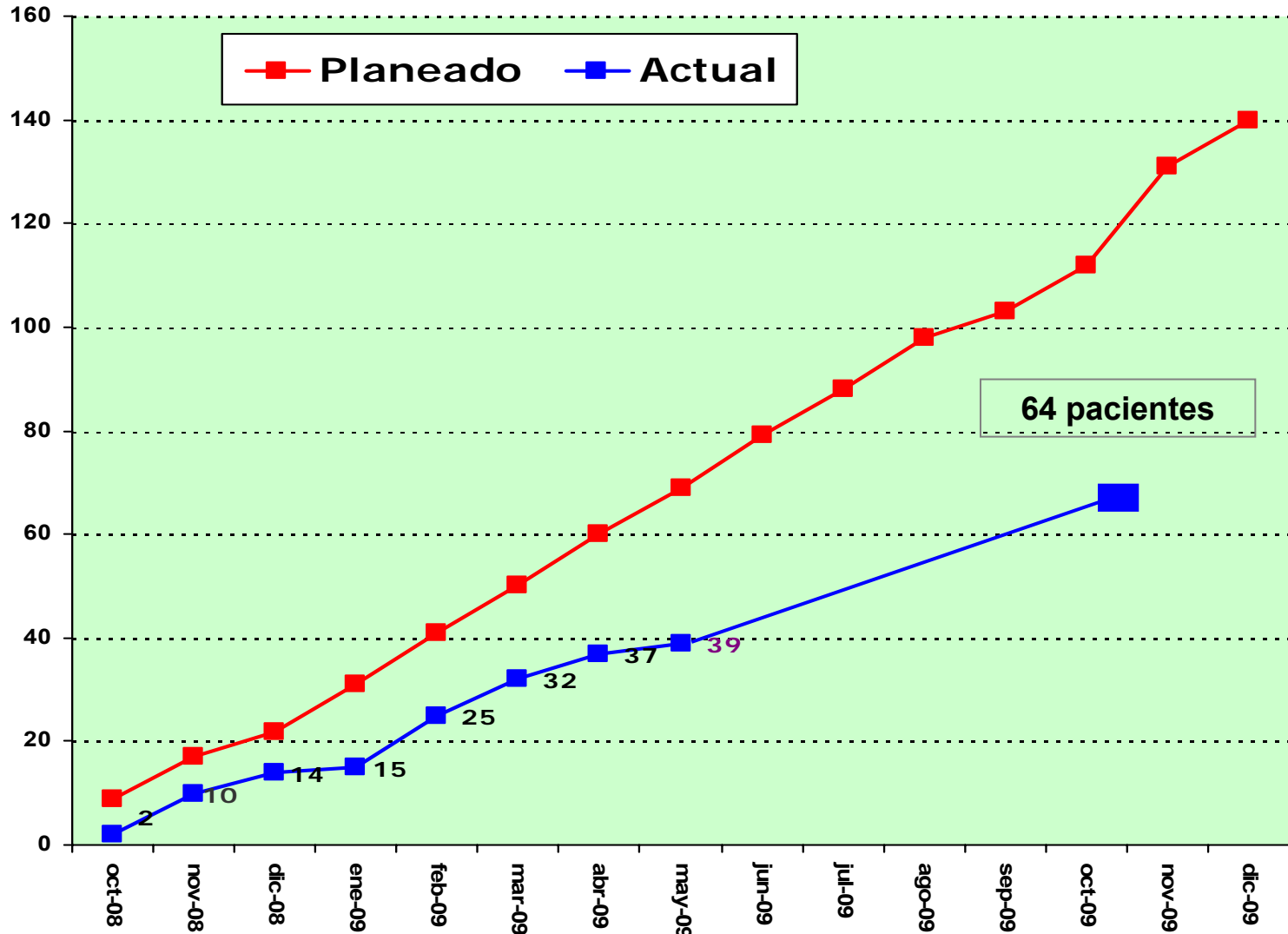
Reclutamiento a nivel mundial

507 centros: 3.059 pacientes (15/May/09)

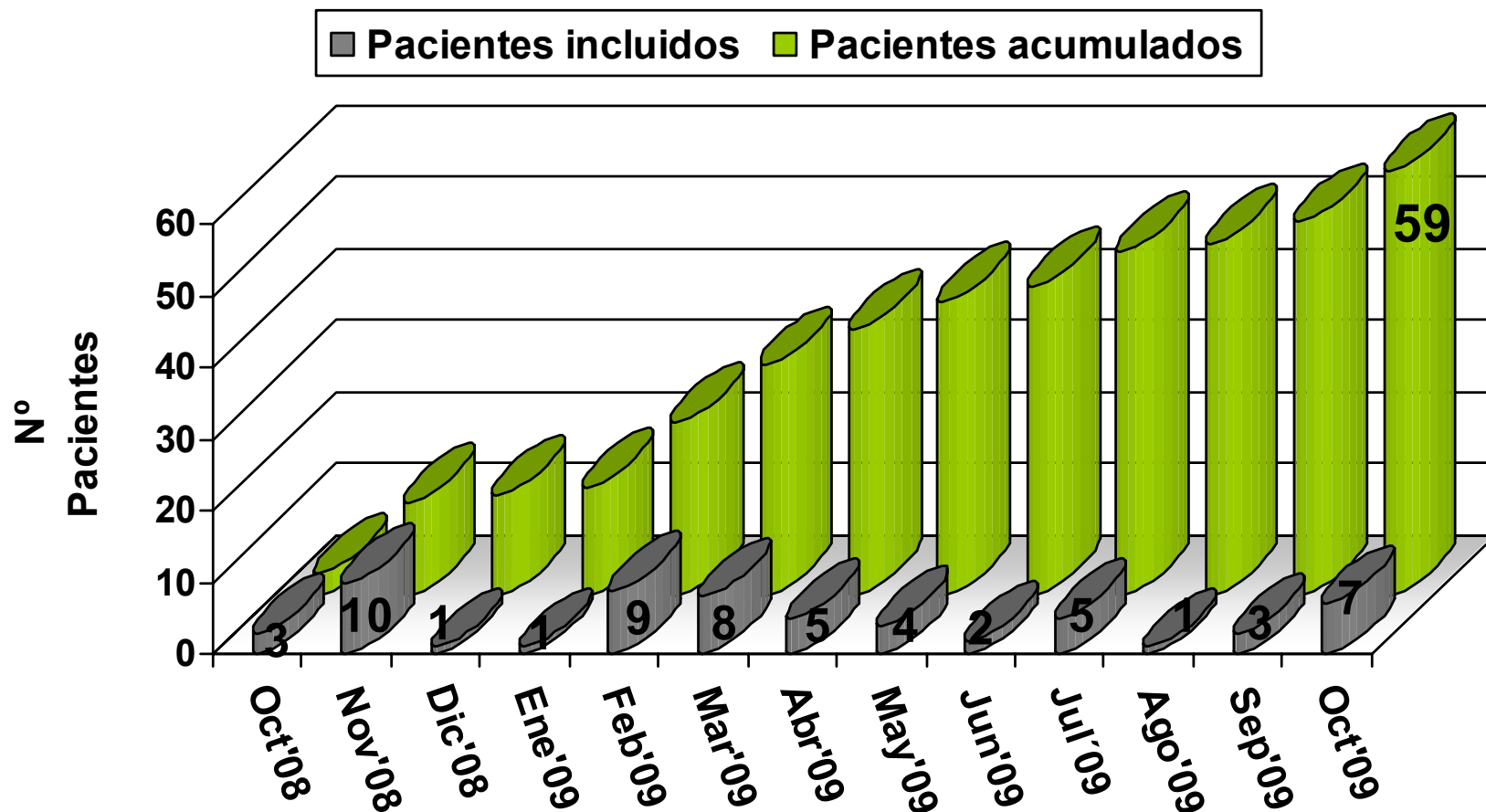
Objetivo: 10.000 pacientes incluidos / 8.000 pacientes aleatorizados



Reclutamiento acumulado en España

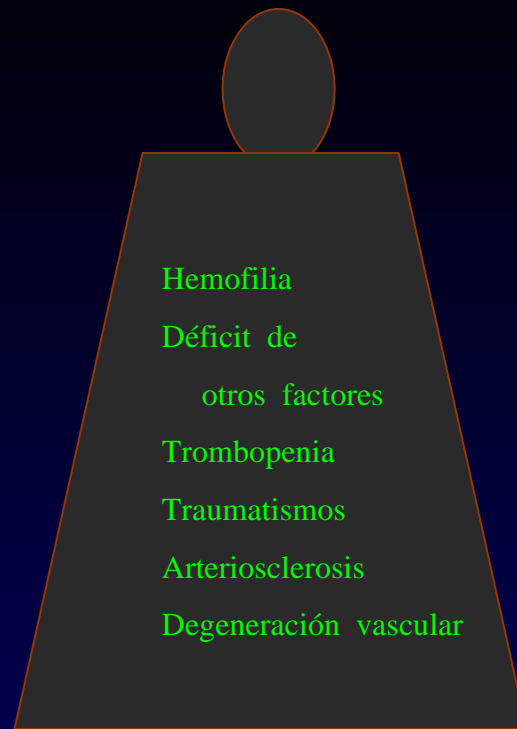
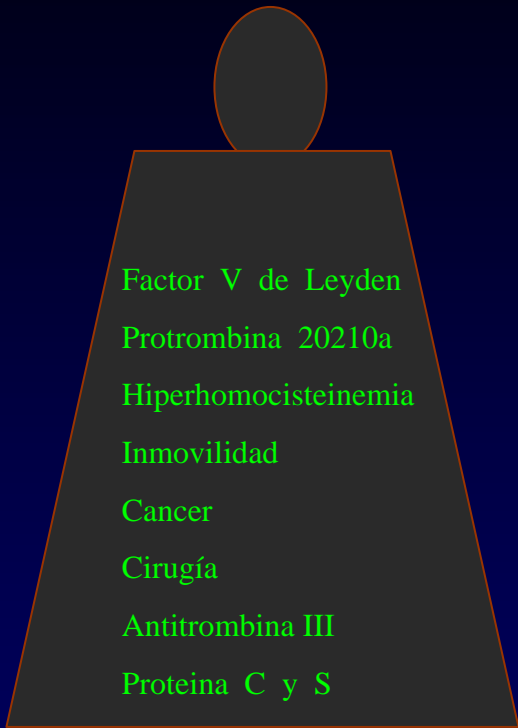


Reclutamiento en España



Muchas gracias por su atención





Hemorragia

Trombosis

