



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la ETV?

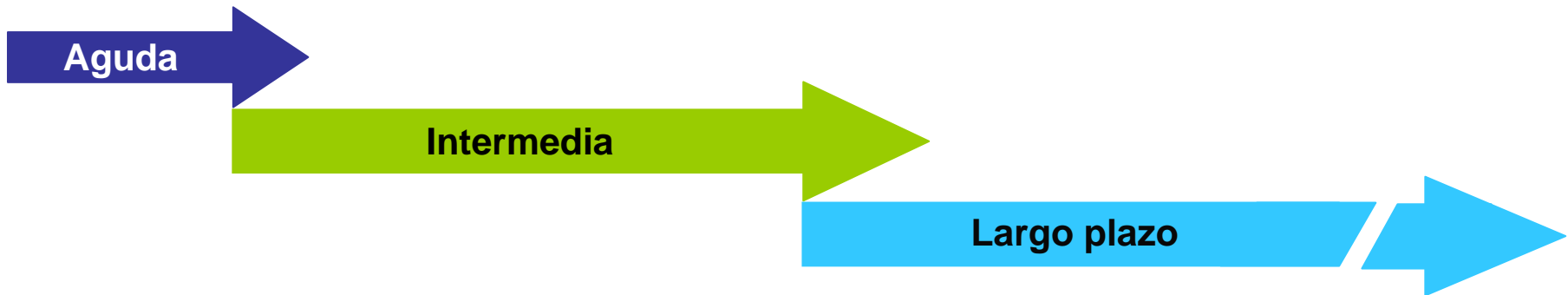
*Ricardo Guijarro Merino
Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos Haya, Málaga*

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

ETV: fases de la enfermedad y esquema de tratamiento convencional con anticoagulantes

Fases de la enfermedad



Tratamiento convencional con anticoagulantes

HNF, HBPM,
fondaparinux

Inicial, tratamiento
parenteral a dosis
anticoagulantes

Al menos 5 días

AVK INR 2,0–3,0

Tratamiento inicial/ prevención secundaria

Al menos 3 meses

AVK INR 2,0–3,0 or 1,5–1,9

Anticoagulación a largo plazo /
Prevención secundaria,

>3 meses/ año/ indefinido*

* Con reevaluación del riesgo beneficio periódicamente

Limitaciones del tratamiento con AVK

Respuesta impredecible

Intervalo terapéutico estrecho
(rango INR 2-3)

Control sistemático de la coagulación

Aparición y desaparición lenta de la acción



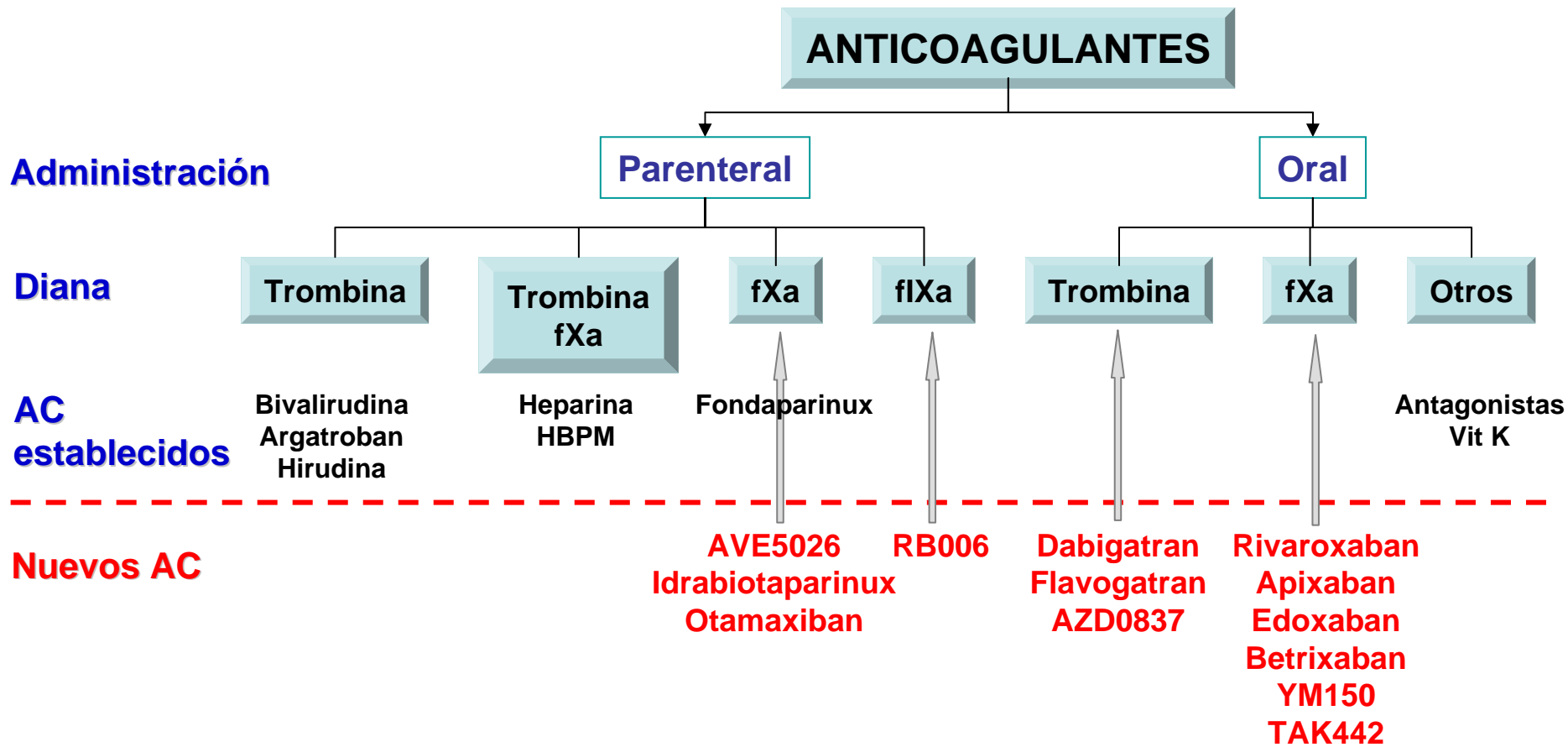
Ajustes frecuentes de la dosis

Numerosas interacciones entre alimentos y fármaco

Numerosas interacciones farmacológicas

Resistencia a la warfarina

Anticoagulantes según su diana terapéutica






Nuevos anticoagulantes en desarrollo

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Acción (diana)	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Biodisponibilidad	6,5%	80–100%	66%	45%	47%
Comienzo de acción (horas)	2–3	2,5–4	1–3	1–1,5	
Vida media (horas)	12–14	5–9	8–15	9–11	19
Excreción renal (%)	80	□66	≈25	33	0
Dosis Profilaxis	150 mg/d 220 mg/d	10 mg/d	2,5 mg 2/d		
Dosis Tratamiento	150 mg/2d	20 mg/d	5 mg 2/d	30 mg, 60 mg/d	
Interacciones	P-glicoproteína ¹	CYP 3A4 ²	CYP 3A4 ²	CYP 3A4	Ninguna

1. Mínimas interacciones con verapamil y digital, Rifampicina NO se debe dar con dabigatran. Contraindicado con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimús.

2. Interacción con antimicóticos de la familia de los azoles (ketoconazol), inhibidores de proteasa (ritonavir), precaución con rifampicina, carbamacepina y fenitoina.

Nuevos AC en el tratamiento de la ETV: Estudios en fase III

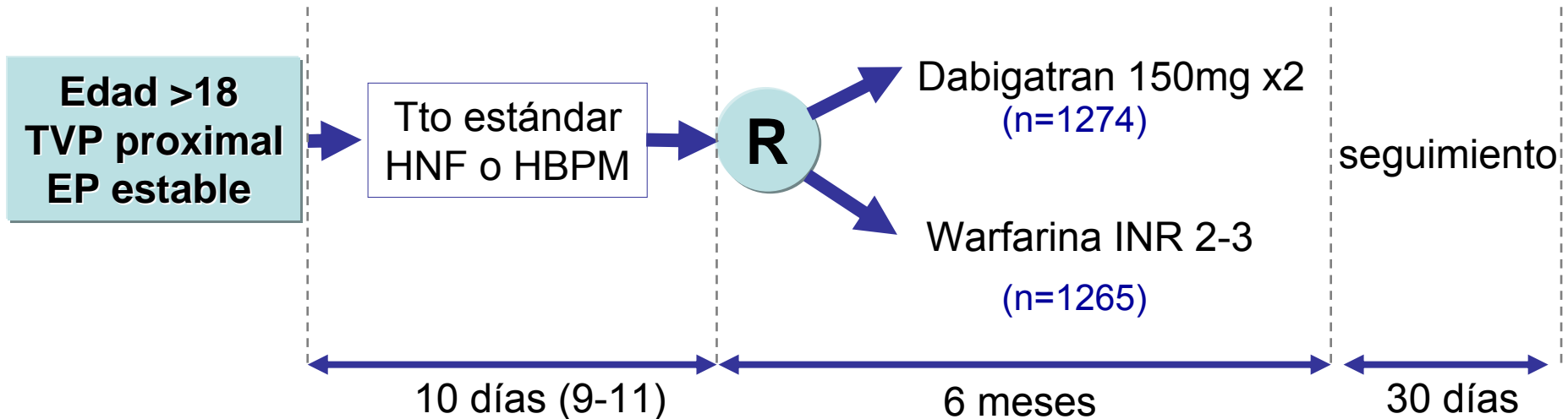
Estudio	Diseño	Tto, Inicial con HBPM/ Fondaparinux	Duración (meses)	Regimen de dosificación	Comparador	Principal objetivo seguridad
RIVAROXABAN						
 EINSTEIN DVT	Ab	No	3, 6 or 12	1/d	HBPM / AVK	Hemorragia mayor o NMCR
EINSTEIN PE	Ab	No	3, 6 or 12	1/d	HBPM / AVK	Hemorragia mayor o NMCR
 EINSTEIN EXT	DC	No	6 or 12	1/d	Placebo	Hemorragia mayor
DABIGATRAN						
 RE-COVER	DC	Sí*	6	2/d	Warfarin	Hemorragias
RE-COVER II	DC	Sí	6	2/d	Warfarin	Hemorragias
RE-MEDY	DC	No	18	2/d	Warfarin	Hemorragias
RE-SONATE	DC	No	6	2/d	Placebo	Hemorragia mayor
APIXABAN						
AMPLIFY	DC	No	6	2/d	HBPM / Warfarin	Hemorragia
AMPLIFY-EXT	DC	No	12	2/d	Placebo	Hemorragia
EDOxabAN						
HOKUSAI	DC	Sí	12	1/d [†]	Heparina/ Warfarin	Hemorragia mayor o NMCR

DC= doble ciego; Ab= abierto; NMCR= no mayor clínicamente relevante



Dabigatran en el tratamiento de la ETV: Estudio RE-COVER

Estudio aleatorizado doble ciego (no inferioridad)
2564 pacientes reclutados



Estudio RE-COVER: Objetivos

Objetivo primario de eficacia:

- ❑ Compuesto: recurrencia de ETV sintomática o muerte relacionada con ETV a los 6 meses.

Objetivos de seguridad:

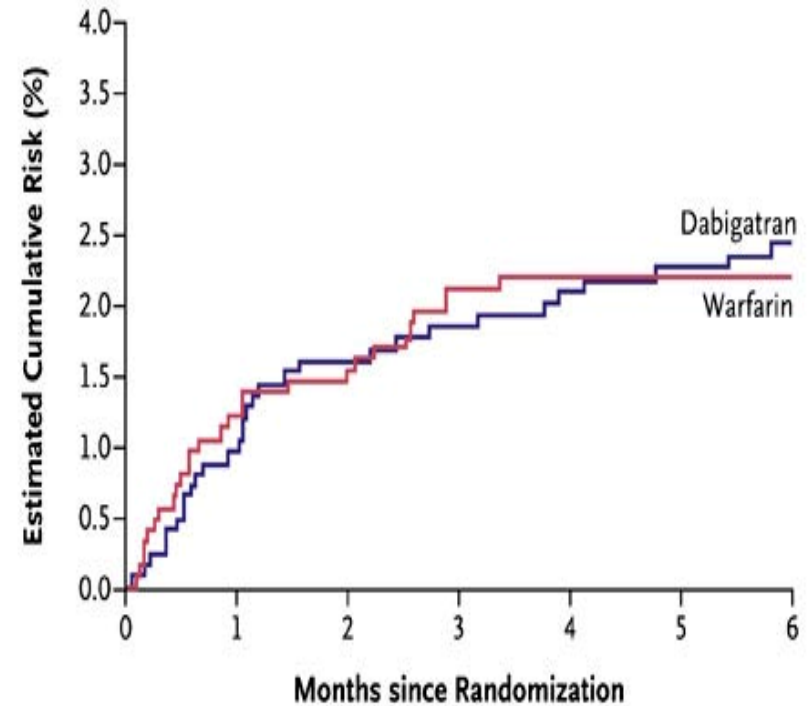
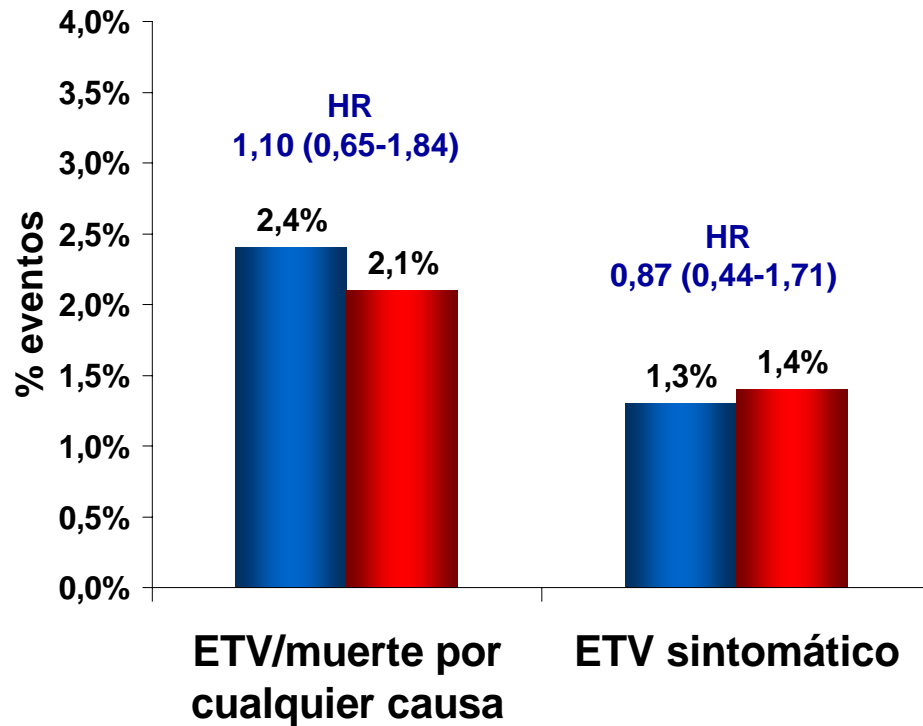
- ❑ Eventos hemorrágicos
- ❑ Efectos adversos, discontinuación por efectos adversos, síndrome coronario agudo
- ❑ Alteraciones de la función hepática

Hemorragia mayor: asociada a descenso de Hb de al menos 20 g/L, o que requiera transfusión de ≥ 2 unidades de conc de hematíes

Estudio RE-COVER: Resultados eficacia

p < 0,001 para no inferioridad

■ Dabigatran ■ Warfarina



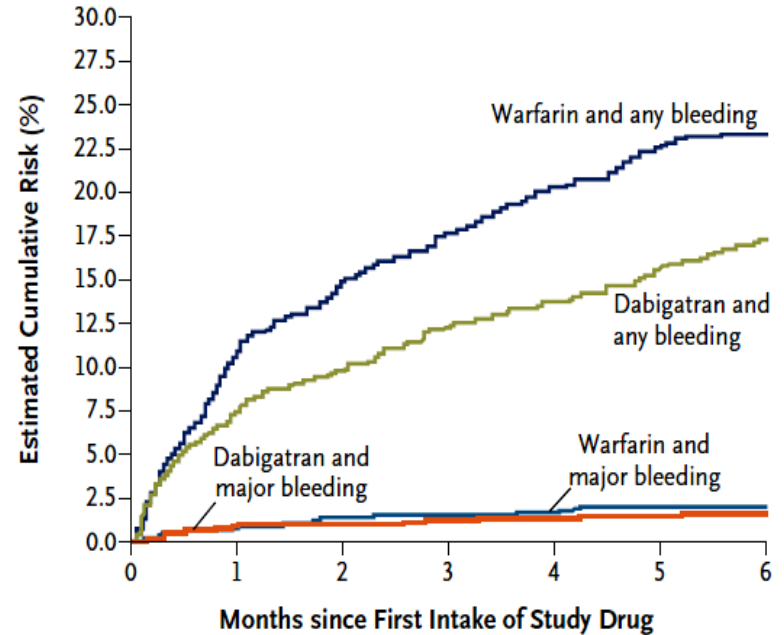
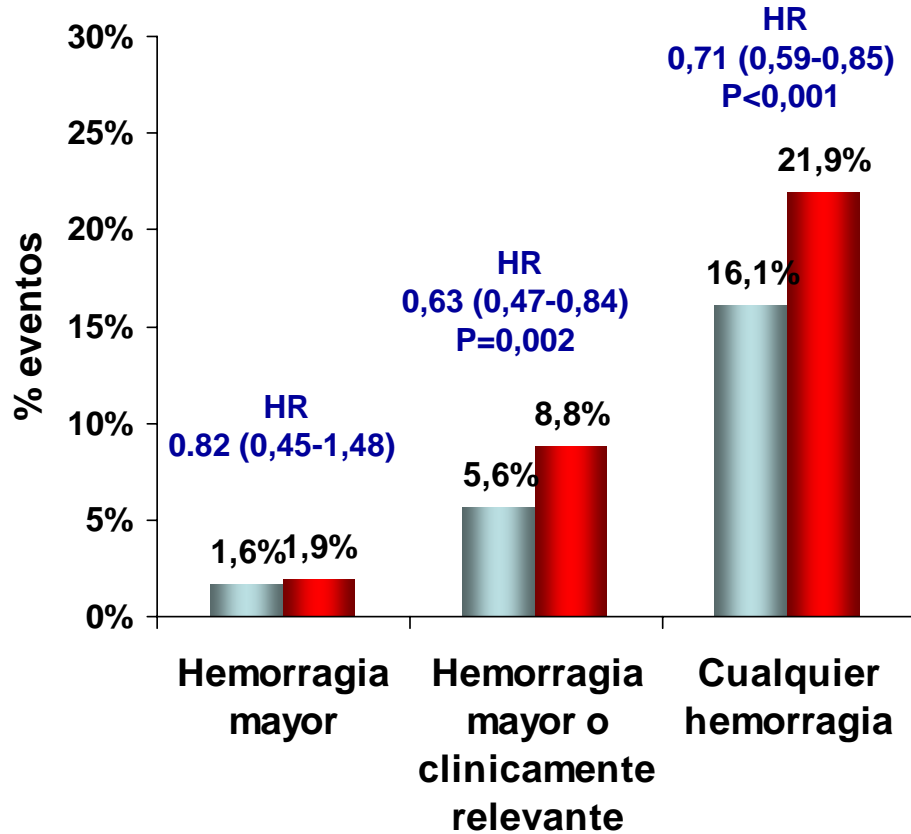
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

Estudio RE-COVER: Resultados eficacia

Outcome	Dabigatran (N= 1274)	Warfarin (N= 1265)	Hazard Ratio (95% CI) [‡]
Efficacy analysis[†]			
Primary end point of venous thromboembolism or related death — no. of subjects (%)			
During the study period	30 (2.4)	27 (2.1)	1.10 (0.65–1.84)
During the study period plus an additional 30-day follow-up [‡]	34 (2.7)	32 (2.5)	1.05 (0.65–1.70)
Secondary end point — no. of subjects (%)			
Symptomatic deep-vein thrombosis	16 (1.3)	18 (1.4)	0.87 (0.44–1.71)
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	13 (1.0)	7 (0.6)	1.85 (0.74–4.64)
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	3 (0.2)	0.33 (0.03–3.15)
All deaths	21 (1.6)	21 (1.7)	0.98 (0.53–1.79)

Estudio RE-COVER: Resultados seguridad

■ Dabigatran ■ Warfarina



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Dabigatran and major bleeding	1273	1194	1153	1124	1105	1080	884
Warfarin and major bleeding	1266	1178	1146	1128	1110	1093	859
Dabigatran and any bleeding	1273	1117	1055	1002	971	931	747
Warfarin and any bleeding	1266	1064	993	950	909	870	692

Estudio RE-COVER: Hemorragias

	Dabigatran	Warfarina	Hazard Ratio
Major bleeding event — no. of subjects (%)	20 (1.6)	24 (1.9)	0.82 (0.45–1.48)
Fatal event — no. of events	1	1	
Bleeding into critical organ — no. of events	1	9	
Intracranial	0	3	
Hemarthrosis	1	5	
Hemoptysis	0	1	
Event resulting in fall in hemoglobin level or need for blood transfusions — no. of subjects (%)¶	20 (1.6)	18 (1.4)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding event — no. of subjects (%)	71 (5.6)	111 (8.8)	0.63 (0.47–0.84)
Any bleeding event — no. of subjects (%)	205 (16.1)	277 (21.9)	0.71 (0.59–0.85)
Site of bleeding event — no. of events			
Intracranial	0	3	
Intraocular**	8	9	
Retroperitoneal**	4	1	
Intraarticular or intramuscular	8	27	
Gastrointestinal	53	35	
Urogenital	53	95	
Nasal**	40	107	
Other	137	205	

Estudio RECOVER: resumen de efectos adversos

Eventos adversos (EA)	Dabigatran N (%)	Warfarina N (%)	p
Cualquier EA	844 (66,3)	856 (67,6)	0,51
Evento grave	165 (13)	150 (11,8)	0,43
Suspensión tto, por EA	115 (9)	86 (6,8)	0,05
Dispepsia (1)	39 (3,1)	9 (0,7)	<0,001
Sd, coronario agudo	5 (0,4)	3 (0,2)	0,73
Alteración hepática	42/1220 (3,4)	46/1199 (3,8)	0,68

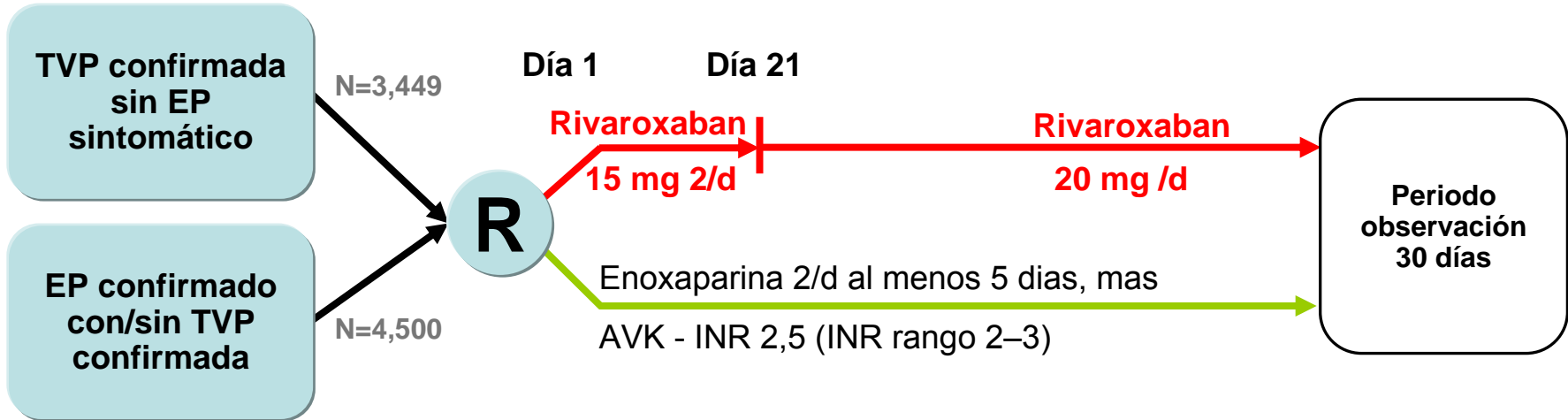
(1) EA mayores del 3%: cefalea, mialgias, nauseas, vómitos, diarrea, nasofaringitis, disnea, lumbalgia, artralgia, edema periférico, dispepsia

Rivaroxaban en ETV: Programa EINSTEIN



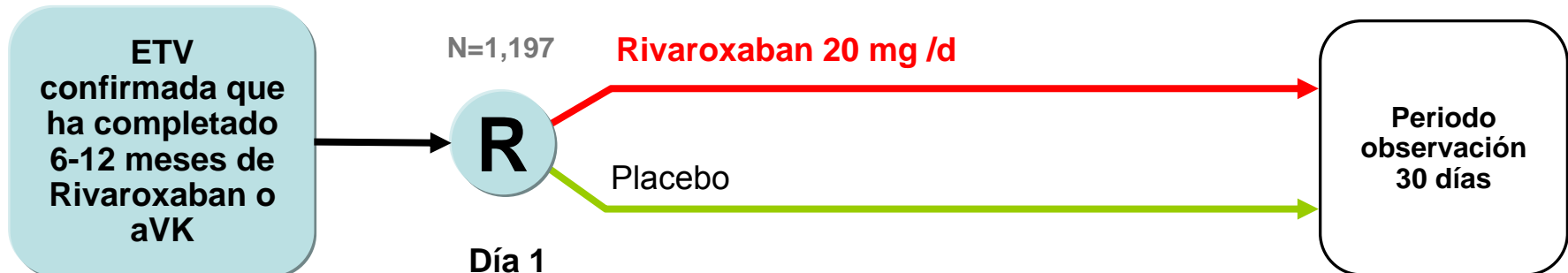
EINSTEIN DVT/PE

Periodo de tratamiento predefinido 3, 6 o 12 meses



EINSTEIN EXT

Periodo de tratamiento predefinido 6 o 12 meses



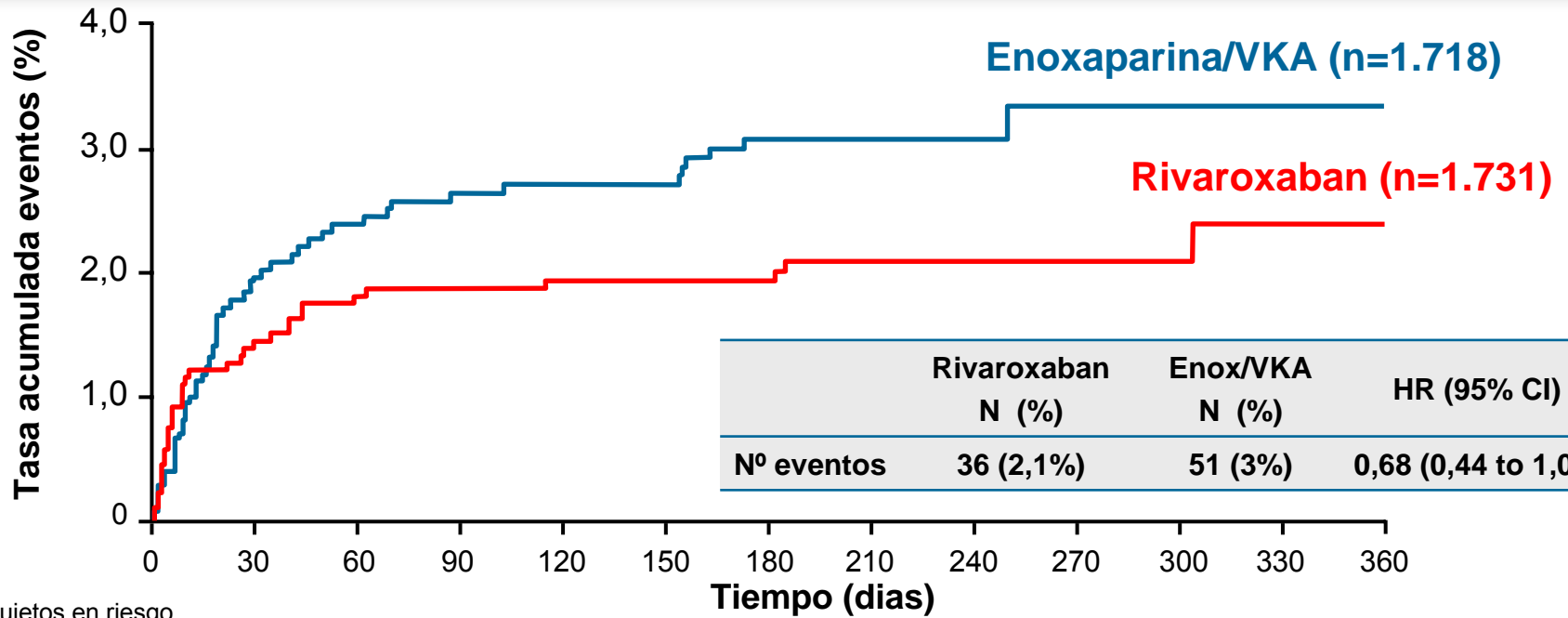
Objetivo primario de eficacia*

- ❑ Recidiva de ETV: objetivo compuesto de recurrencia de TVP, EP no fatal o muerte por EP.

Objetivo principal de seguridad*

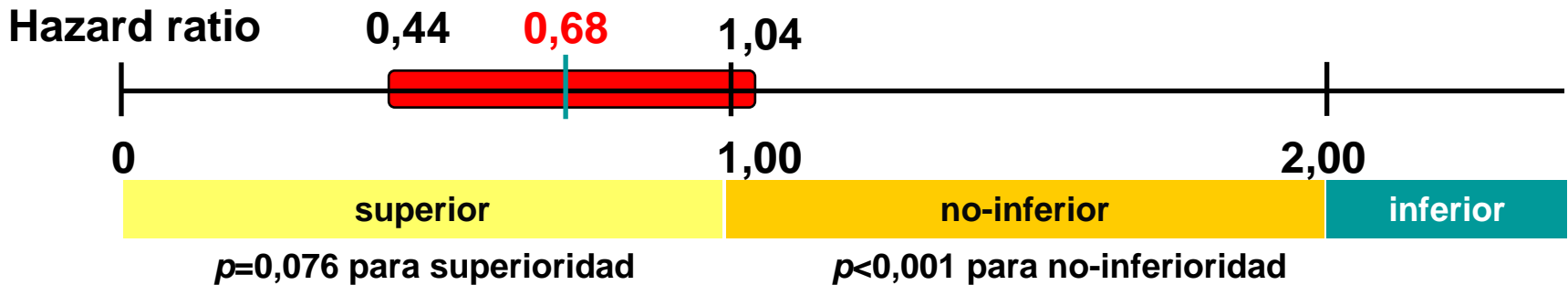
- ❑ Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante.

*Adjudicated by the central independent and blinded adjudication committee



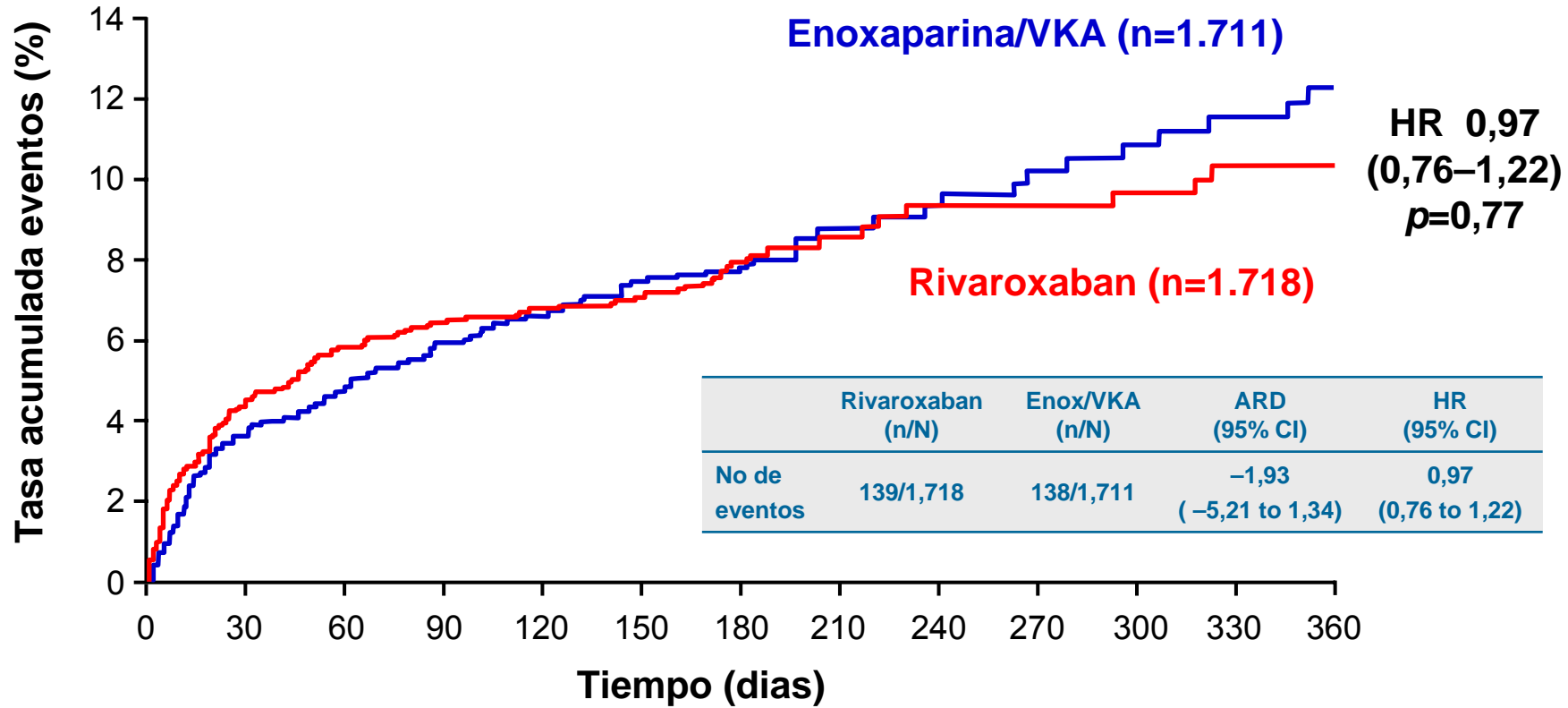
Nº de sujetos en riesgo

Rivaroxaban	1,731	1,668	1,648	1,621	1,424	1,412	1,220	400	369	363	345	309	266
Enox/VKA	1,718	1,616	1,581	1,553	1,368	1,358	1,186	380	362	337	325	297	264



	Rivaroxaban		Enoxaparina/VKA	
	n	(%)	n	(%)
Principal: recidiva de VTE sintomático (1)	36	(2,1)	51	(3,0)
Recidiva TVP	14	(0,8)	28	(1,6)
Recidiva TVP + EP	1	(<0,1)	0	(0)
EP No-fatal	20	(1,2)	18	(1,0)
EP Fatal / muerte inexplicada donde el EP no puede ser excluido	4	(0,2)	6	(0,3)

(1) HR 0,68 (0,44 - 1,04); p= 0,076



Number of subjects at risk

Rivaroxaban	1,718	1,585	1,538	1,382	1,317	1,297	715	355	338	304	278	265	140
Enox/VKA	1,711	1,554	1,503	1,340	1,263	1,238	619	338	321	287	268	249	118

	Rivaroxaban		Enox/AVK		HR (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	p value
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139	(8,1)	138	(8,1)	0,97 (0,76–1,22) p=0,77
Hemorragia mayor	14	(0,8)	20	(1,2)	
Contribuye a la muerte	1	(<0,1)	5	(0,3)	
En organo crítico	3	(0,2)	3	(0,2)	
Asociada con descenso de Hb ≥ 2 g/dL y/o transfusion de ≥ 2 unidades	10	(0,6)	12	(0,7)	
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	126	(7,3)	119	(7,0)	

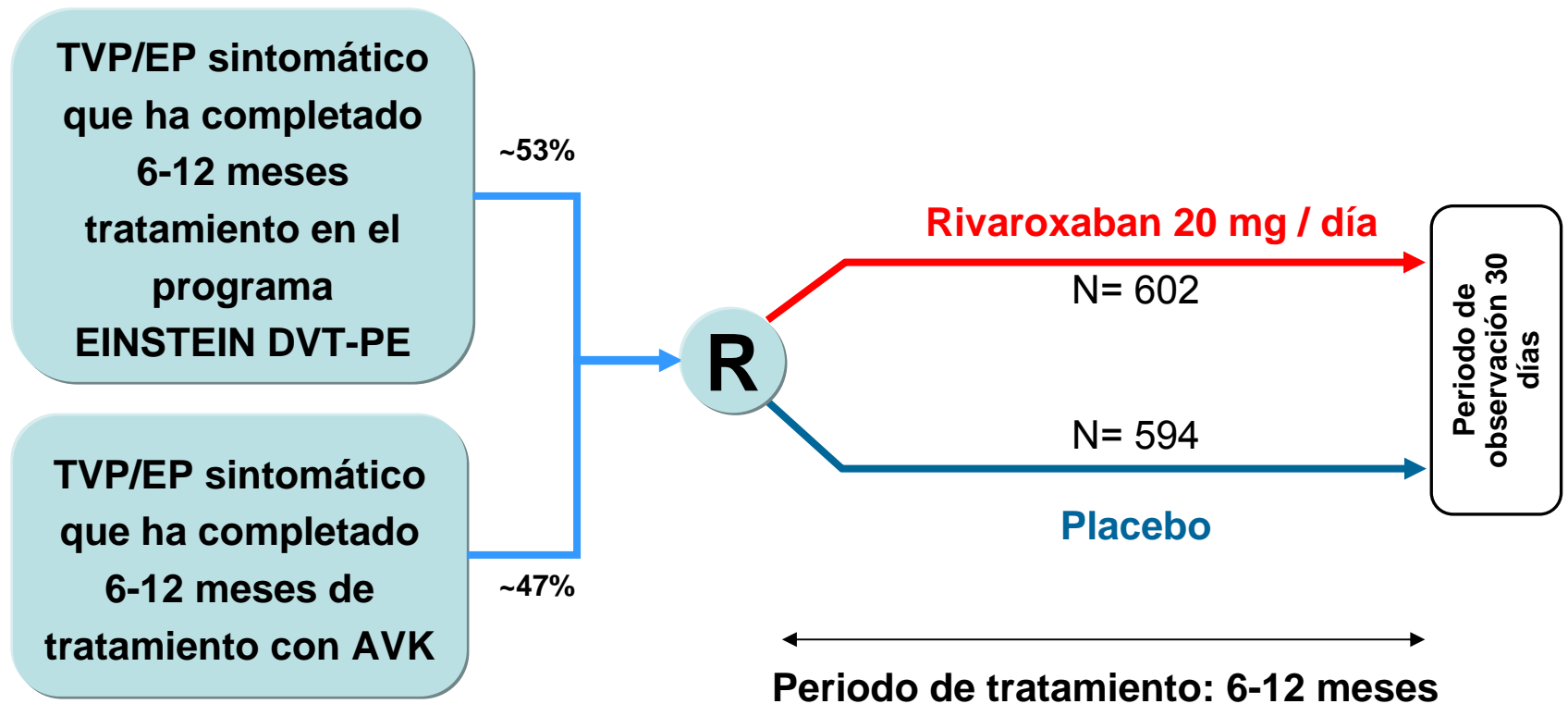
Safety population

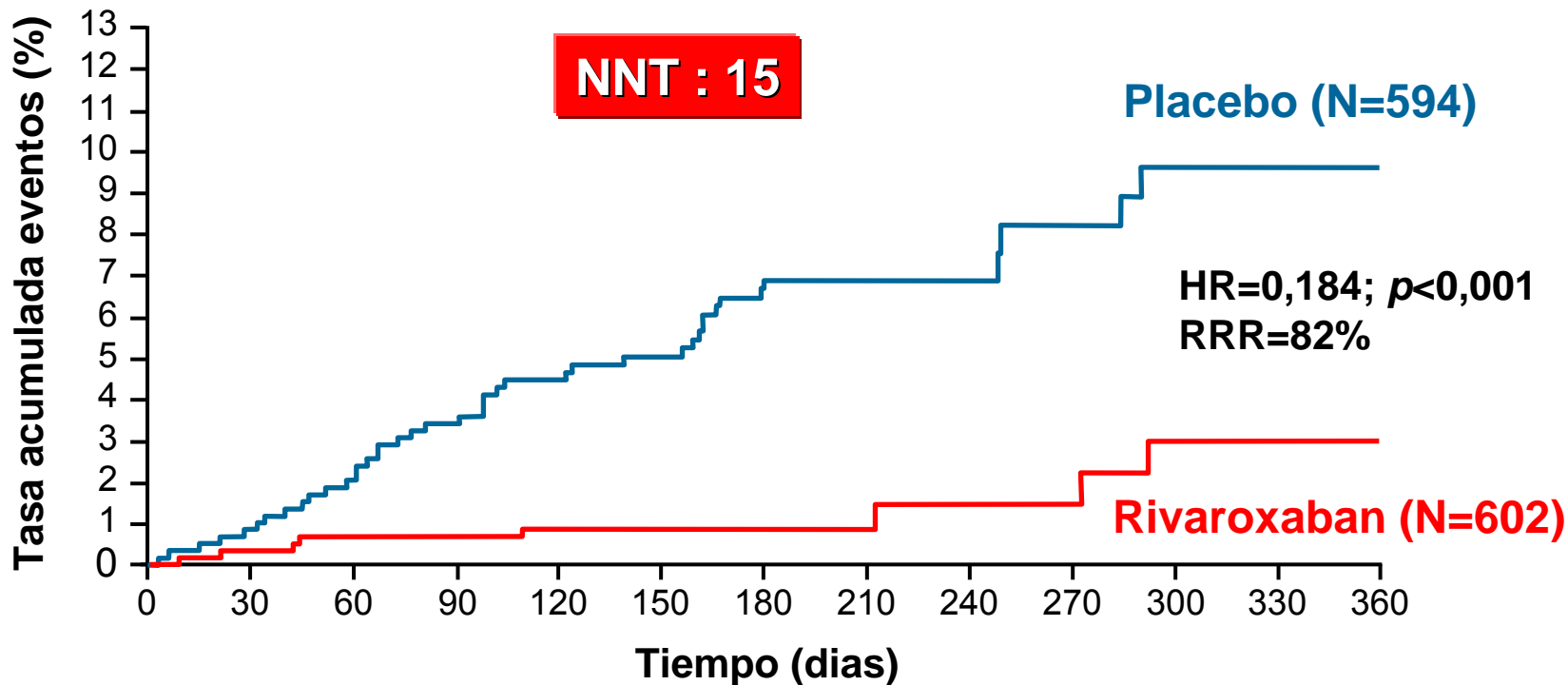
Resultado	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Beneficio clínico neto: objetivo primario eficacia + hemorragia mayor	51/1.731	(2,9)	73/1.718	(4,2)	0,67 (0,47–0,95)
Mortalidad total	38/1.731	(2,2)	49/1.718	(2,9)	0,67 (0,44–1,02)
Eventos cardiovasculares	12/1.718	(0,7)	14/1.711	(0,8)	0,79 (0,36–1,71)

EINSTEIN EXT: Fundamento del estudio



Estudio de superioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo





Número de sujetos en riesgo

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

	Placebo n (%)	Rivaroxaban n (%)	p
Hemorragia mayor:	0	4 (0.7)	0.11
contribuye a la muerte	0	0	
en sitio crítico	0	0	
descenso Hb 2 g/dL y/o transfusion 2 UI	0	4	
gastrointestinal	0	3 (0.5)	
Menorragia	0	1 (0.2)	
Hemorragia no mayor clínicamente relevante:	7 (1.2)	32 (5.4)	<0.01
Urogenital/útero	2 (0.3)	12 (2.0)	
Nasal	1 (0.2)	8 (1.3)	
Rectal/anal	2 (0.3)	6 (1.0)	
Piel	2 (0.3)	4 (0.7)	
Oído	0	1 (0.2)	
Gastrointestinal	0	1 (0.2)	
Quirúrgica	0	1 (0.2)	

NNH= 139; LHH= 8,6

(NNH: número necesario para dañar)

(LHH: Cociente beneficio/daño)

¿Son aplicables los estudios a la población real?

Validez externa

Características de la población

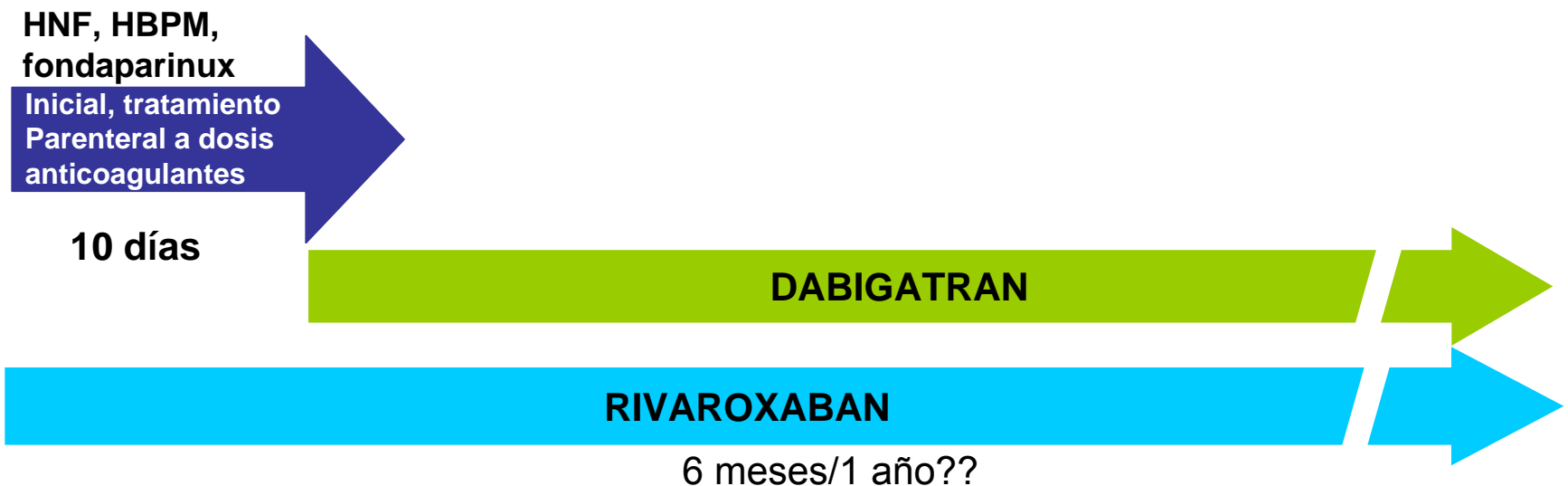
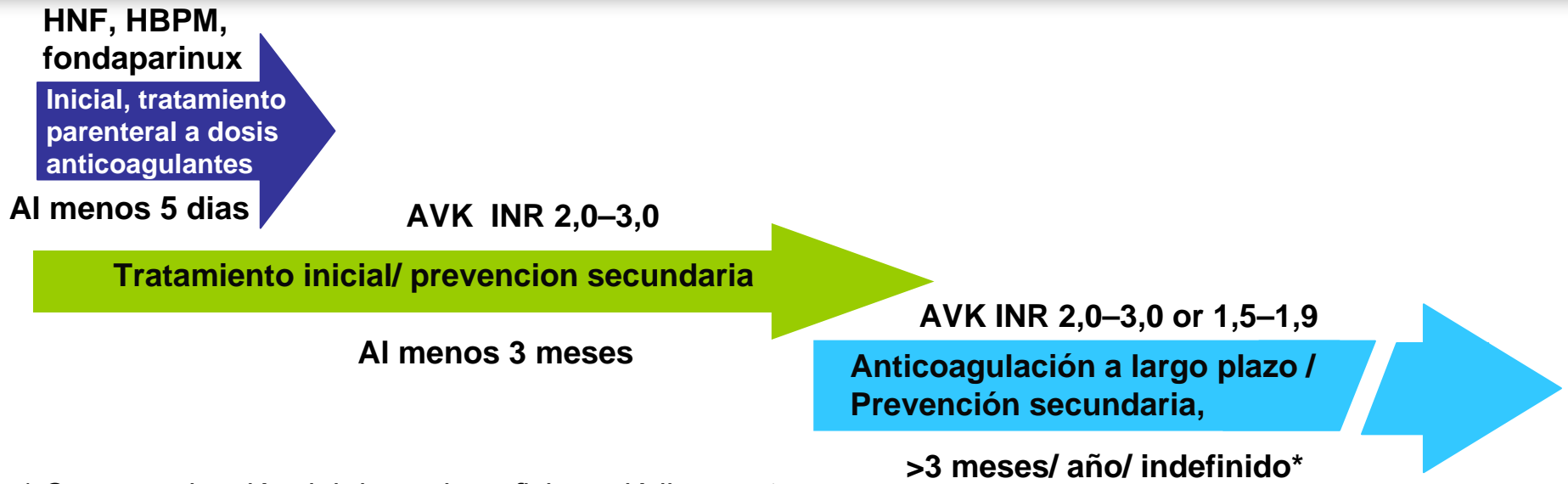
	RE-COVER Dabigatran	EINSTEIN-DVT Rivaroxaban	EINSTEIN-ext Rivaroxaban	Población General (1)
Diseño	Doble ciego	Abierto	Doble ciego	-
Edad media	55	56	58	65-68
Sexo (Hombre)	58%	57%	59%	49%
Relación EP/TVP	30/70	-	35/65	30/70
Cáncer	5%	6,8%	4,7%	20-25%
ETV previa	25%	19,4%	18%	16%
ETV idiopática	NR	61%	73%	25-50%
Control INR*	60%	58%	-	44%
Perdidas**	16%	11,3%	12,6%	-

* INR en rango en grupo control

** pérdidas en grupo experimental, por abandono, efectos indeseables

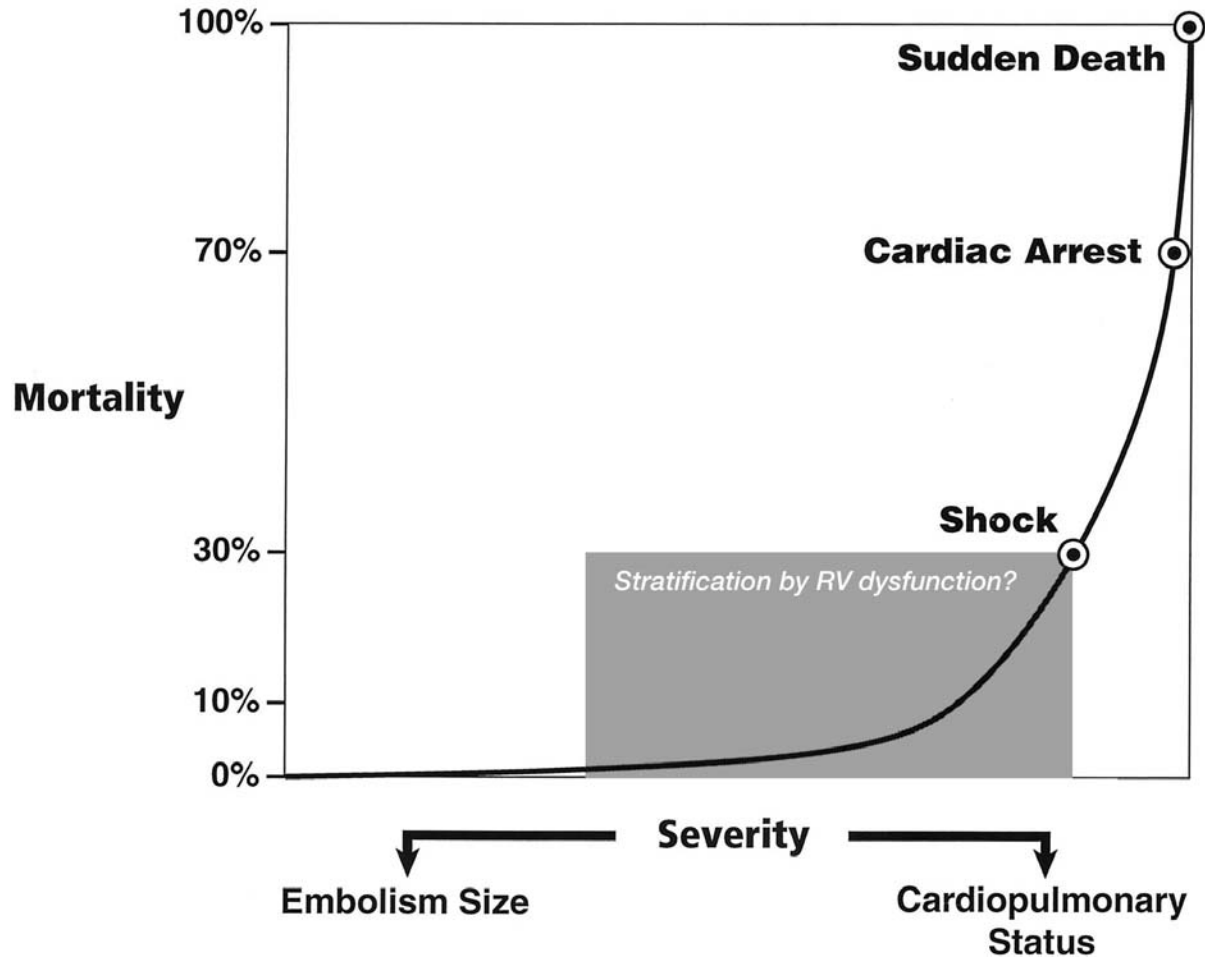
(1) White R,H, *Circulation* 2003; 107: 4-8. - Estudio SNS, España 2003. - Roldan, V., et al. (2009). *Thromb Res* 124(2): 174-177. - Kalra L, et al, *BMJ* 2000;320:1236-1239. - Matchar DB, et al, *Am J Med* 2002; 113:42-51,

ETV, fases de la enfermedad y esquema de tratamiento con anticoagulantes: nuevas posibilidades



¿Es seguro tratar en domicilio un EP?

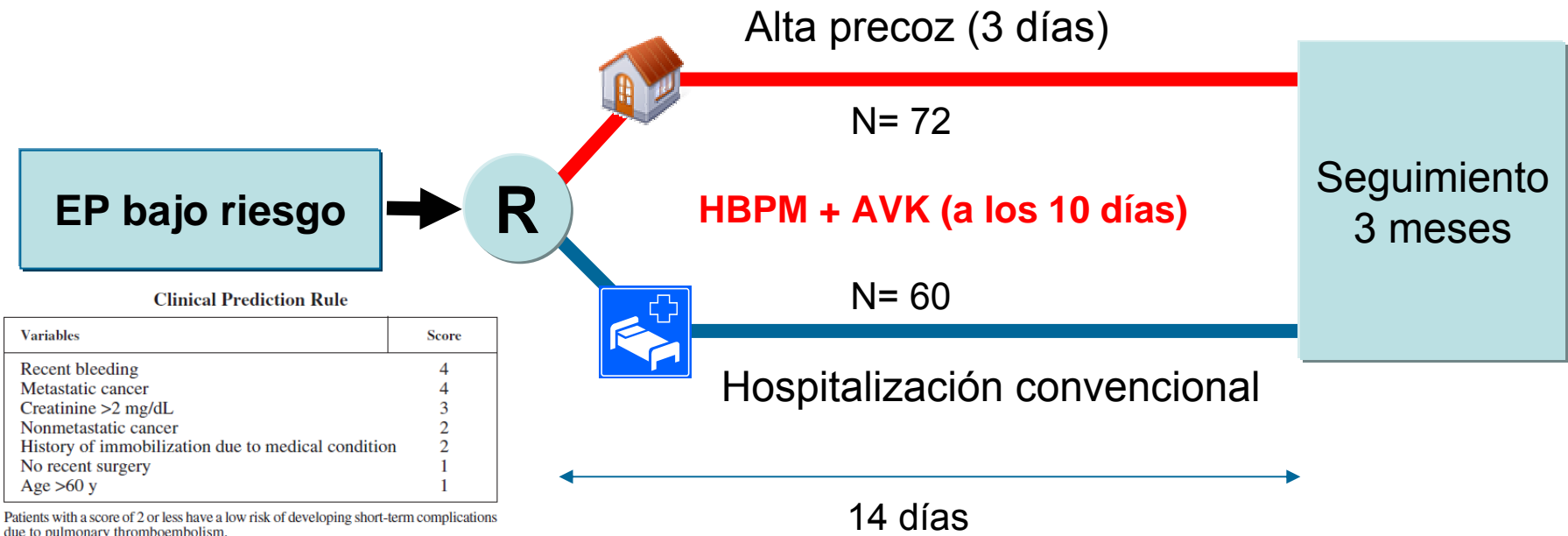
Relación entre la severidad y la Mortalidad del EP



¿Es seguro tratar en domicilio un EP?

Home treatment in pulmonary embolism

Remedios Otero ^{a,*}, Fernando Uresandi ^b, David Jiménez ^c, Miguel Ángel Cabezudo ^d, Mikel Oribe ^e, Dolores Nauffal ^f, Francisco Conget ^g, Consolación Rodríguez ^h, Aurelio Cayuela ⁱ



¿Es seguro tratar en domicilio un EP?

	Grupo alta precoz N= 72	Grupo hosp, convencional N= 60	RR (95% IC)	p
Días de hospitalización	3,4±1,1	9,3±5,7		0,00
Mortalidad global	3 (4,2)	5 (8,3)	0,50 (0,12-2,01)	0,26
Mortalidad corto plazo*	2 (2,8)	0	-	0,30
Recurrencias no fatales	2 (2,8)	2 (3,3)	0,83 (0,12-5,74)	0,62
Recurrencias no fatales a corto plazo	1 (1,4)	0	-	0,54
Hemorragias:	4 (5,5)	3 (5,0)	1,11 (0,26-4,77)	0,60
Mayores	1 (1,4)	1 (1,6)	0,83 (0,05-13,04)	0,70
Menores	3 (4,2)	2 (3,3)	1,25 (0,22-7,24)	0,59

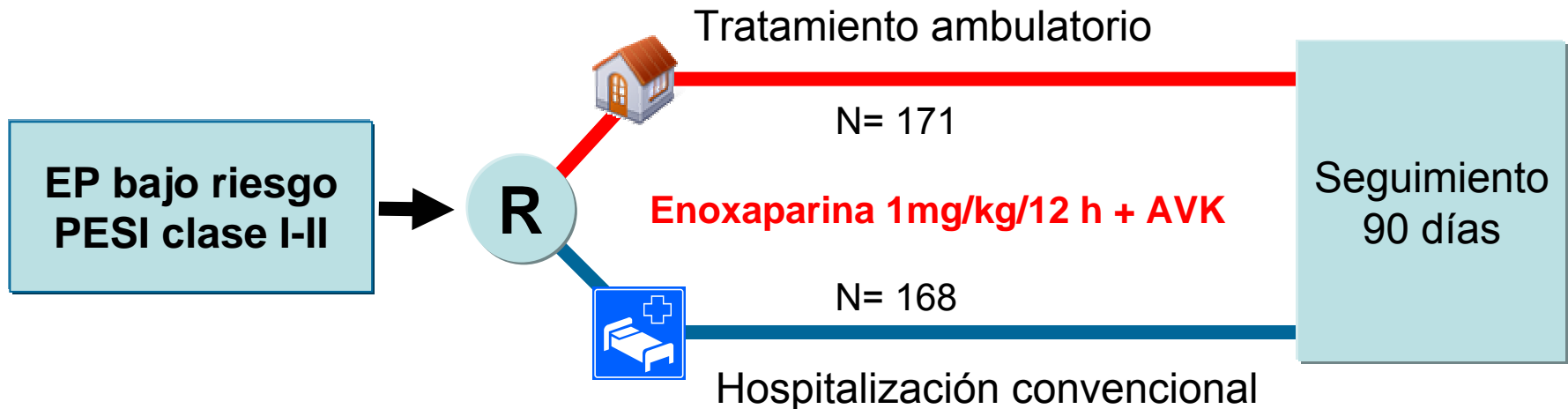
* En los primeros 10 días

¿Es seguro tratar en domicilio un EP?

Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial



Drahomir Aujesky, Pierre-Marie Roy, Franck Verschuren, Marc Righini, Joseph Osterwalder, Michael Egloff, Bertrand Renaud, Peter Verhamme, Roslyn A Stone, Catherine Legall, Olivier Sanchez, Nathan A Pugh, Alfred N'gako, Jacques Cornuz, Olivier Hugli, Hans-Jürg Beer, Arnaud Perrier, Michael J Fine, Donald M Yealy



Hospital vs Domicilio en EP bajo riesgo: Resultados

	Outpatient group	Inpatient group	Difference in percentages (% _{outpatient} - % _{inpatient})	Upper 95% CL for difference	p value*
Primary analysis outcomes within 90 days†					
Recurrent VTE	1 (0.6%)‡	0	0.6%	2.7%	0.011
Major bleeding	3 (1.8%)	0	1.8%	4.5%	0.086
Intramuscular	2 (1.2%)	0	1.2%	3.6%	0.031
Menometrorrhagia	1 (0.6%)	0	0.6%	2.7%	0.011
Overall mortality	1 (0.6%)§	1 (0.6%)¶	0%	2.1%	0.005
Primary analysis outcomes within 14 days†					
Recurrent VTE	0	0	0%	1.7%	0.003
Major bleeding	2 (1.2%)	0	1.2%	3.6%	0.031
Intramuscular	2 (1.2%)	0	1.2%	3.6%	0.031
Menometrorrhagia	0	0	0%	1.7%	0.003
Overall mortality	0	0	0%	1.7%	0.003
Per-protocol outcomes within 90 days 					
Recurrent VTE	1 (0.6%)‡	0	0.6%	2.9%	0.014
Major bleeding	2 (1.2%)	0	1.2%	3.8%	0.040
Intramuscular	2 (1.2%)	0	1.2%	3.8%	0.040
Menometrorrhagia	0	0	0%	1.8%	0.004
Overall mortality	1 (0.6%)§	1 (0.6%)¶	0%	2.1%	0.007

CL=confidence limit. VTE=venous thromboembolism. *One-sided exact p value for non-inferiority; specified non-inferiority margin of 4%. †171 patients in the outpatient group and 168 patients in the inpatient group. ‡Patient had non-fatal pulmonary embolism. §Patient died from accident-related trauma with resultant aortic rupture. ¶Patient died from pneumonia and lung cancer. ||163 patients in the outpatient group and 154 patients in the inpatient group.

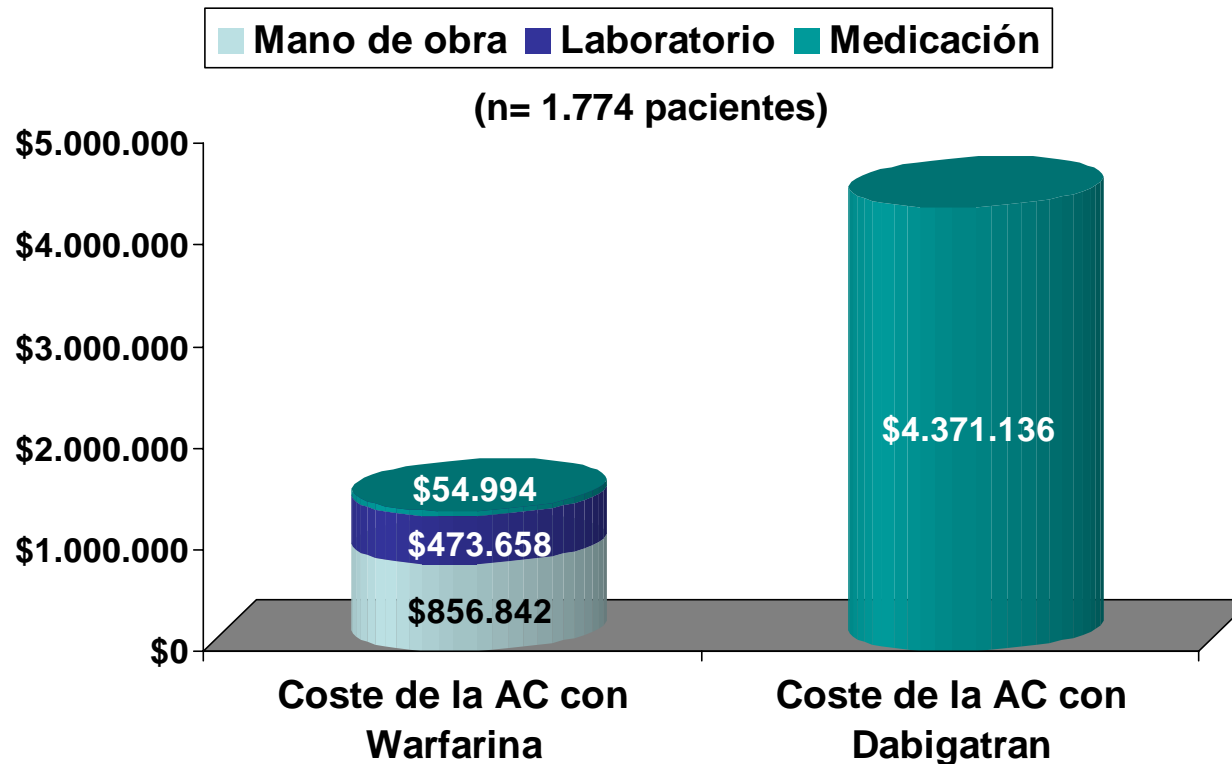
conclusiones

- ❑ En pacientes con ETV los nuevos AC han demostrado ser no inferiores en eficacia, con un perfil de seguridad al menos similar al tratamiento convencional.
- ❑ No precisan monitorización, interacciones muy escasas.
- ❑ Los nuevos AC pueden ser una opción simple y segura para pacientes en los que se considere la prolongación del tratamiento.
- ❑ Los pacientes con TVP y con EP de bajo riesgo cuidadosamente seleccionados podrían ser tratados sin hospitalización convencional: los nuevos AC pueden facilitar el tratamiento.
- ❑ No tienen antídoto. No hay test estandarizados para medir su actividad.

Dabigatran vs Warfarina: implicaciones económicas

Coste anual del tratamiento anticoagulante (pacientes con Fa y ETV)

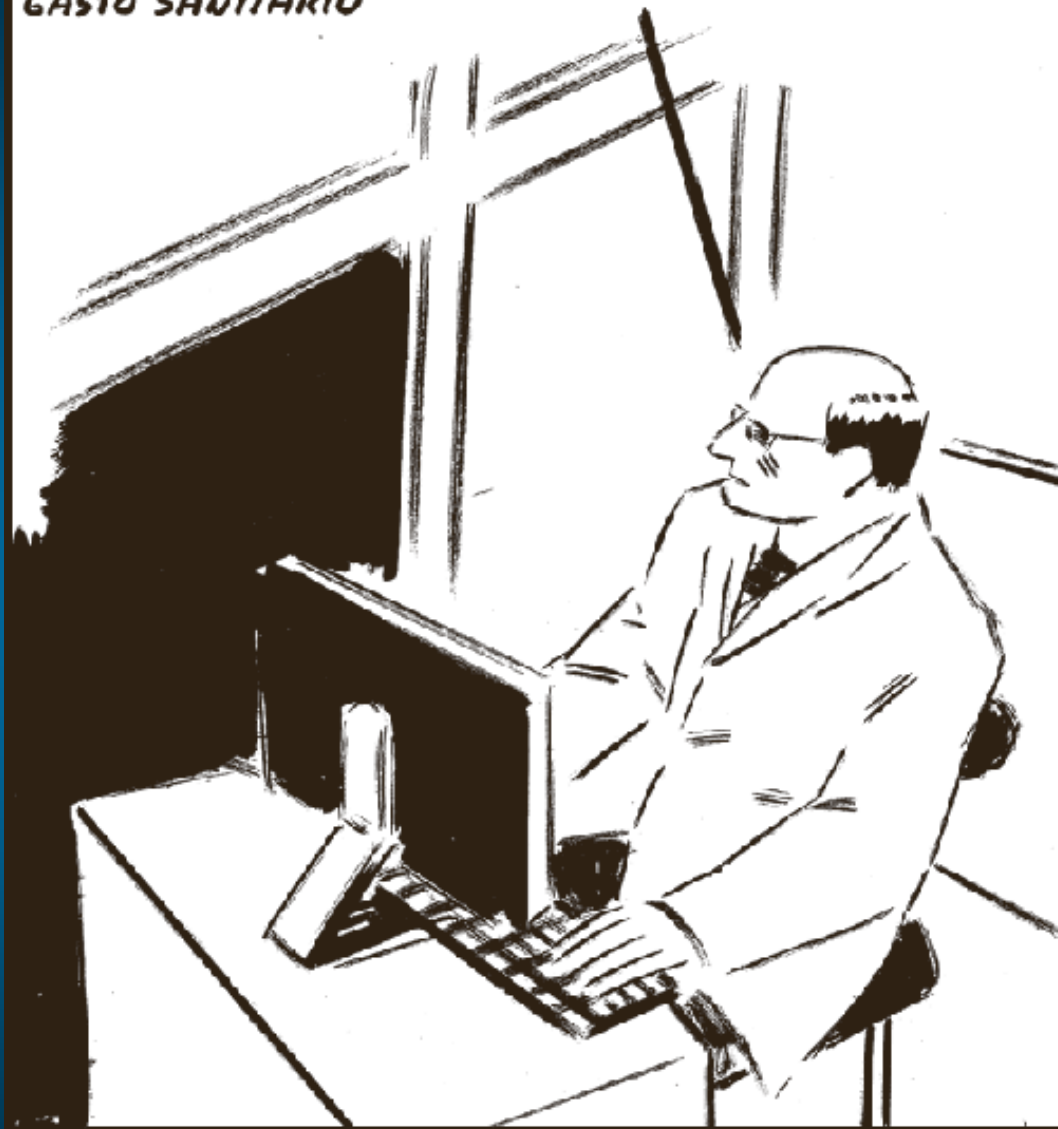
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA



Coste total estimado: \$ 1.385.494

\$ 4.371.136

**ANTES HACÍAMOS MEDICINA, AHORA GESTIONAMOS
GASTO SANITARIO**



elroto.elpais@gmail.com