

**4ª Jornada Regional
Economía de la Salud
“Resultados en Salud”**

Hospital Los Arcos
Mar Menor
24 de Mayo 2012



**Mesa I
“Pasado, presente y futuro de la
anticoagulación oral”**



**¿Qué aportan los nuevos
anticoagulantes orales?**

Dr. V. Vicente García
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Universitario Morales Meseguer
Murcia

Antivitaminas K

- Fortalezas y debilidades -

Fármacos de gran utilidad terapéutica

Muy malas características farmacológicas

* Respuesta no predecible

(Interacción con fármacos, alimentos, inicio lento, etc)

* Mecanismo de acción

(Sobre proteínas procoagulantes- FII, VII, IX y X – y anticoagulantes – PC y PS -)

* Necesidad de estricto control biológico periódico

Estrecha ventana terapéutica

* Vida media larga

Dificultad para revertir

Servicio de Hematología y Oncología Médica

- Unidad de Terapia antitrombótica -

Área de salud VI y VII

- Hospitales Reina Sofía y Morales Meseguer -

Población: 500.000 habitantes

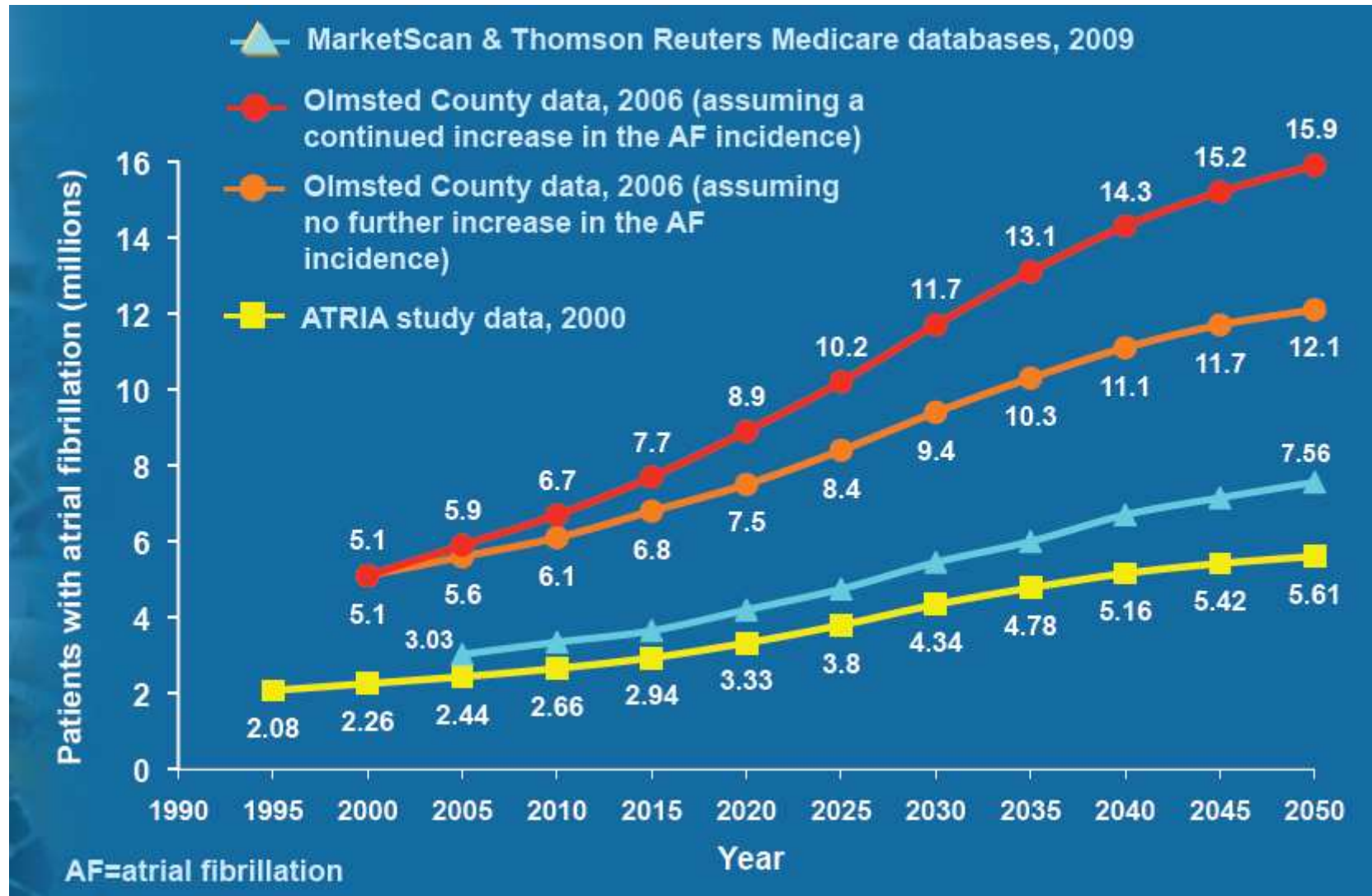
**Pacientes bajo control de terapia anticoagulante oral:
7.000**

Pacientes/día: 380

Fibrilación auricular: 60%

Media de controles/mes por paciente: 1,15

PREVISION DE INCIDENCIA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS PRÓXIMOS 40 AÑOS



Fibrilación Auricular

*** Prevalencia 0.5-1% población (>80a: 10%)**

*** Riesgo mortalidad: x 2**

*** Ictus incapacitantes : x 5**

*** Estrategias antiarrítmicas escasas: -**
amiodarona, dronedarona, ablación...-

*** ACO: n°1 en muertes por fármacos**

*** Rango terapéutico difícil: < 60% del tiempo en rango terapéutico.**

Nuevos anticoagulantes orales

- ¿ que les pediríamos ? -

- * Mejorar el perfil de eficacia y seguridad

- * Mejora de las características farmacológicas

- Efecto anticoagulante y farmacodinámico predecible y mantenido -



Ventana Terapéutica amplia

Inicio de anticoagulación inmediato

No interacción con fármacos y alimentos

No regulación genética

- * No control biológico

- * Fácil control de complicaciones hemorrágicas

- * Tratamiento coste efectivo

Nuevos anticoagulantes orales

Anti IIa (Trombina)

* Dabigatran

Experiencia previa

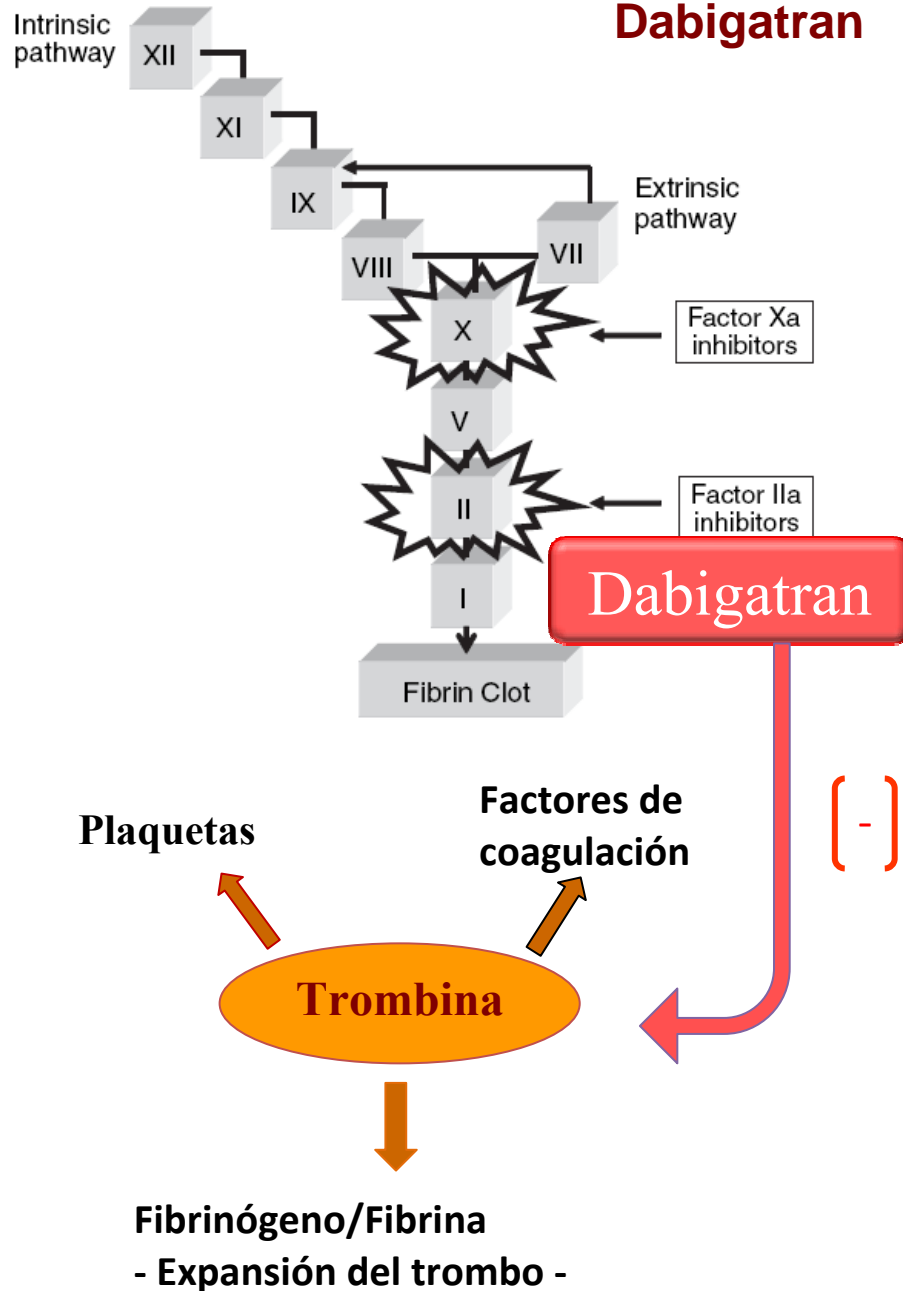
Heparina no fraccionada (HNF),
Hirudina, Ximegalatran

Anti-Factor Xa

* Rivaroxavan
* Apixaban
* Endoxaban

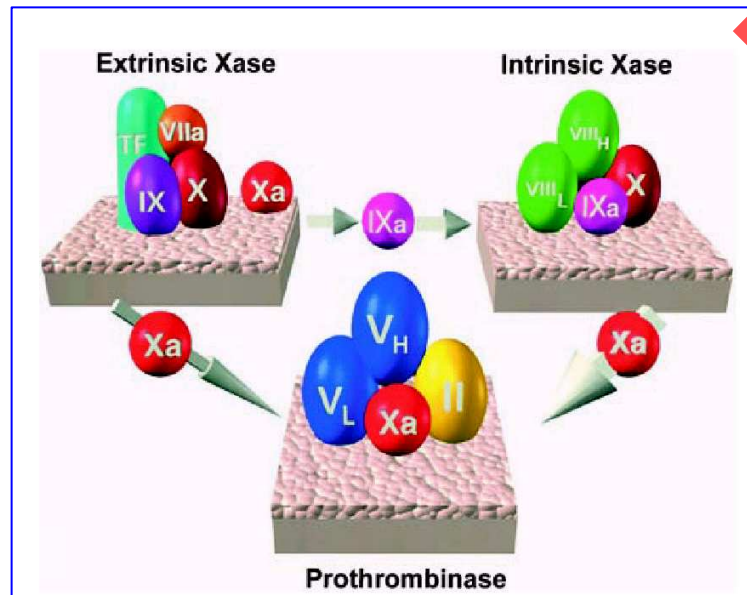
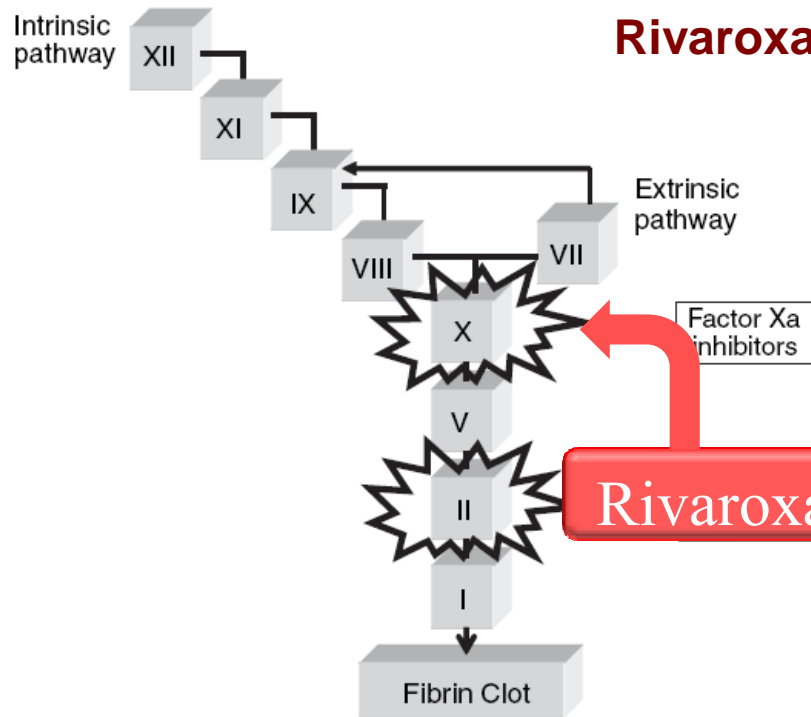
Heparinas de Bajo Peso Molecular
(HBPM), Pentasacárido (Fondaparinux)

Mecanismo de acción y características de Dabigatran



	DABIGATRAN
Pm	471
Diana	FIIa
Biodisponibilidad	~ 6,5%
Absorción	GI
Metabolismo CYP	No
Tiempo pico máximo	2 h
Vida media	8-13 h
Eliminación renal	80%

Mecanismo de acción y características de Rivaroxaban



	Rivaroxaban
Pm	436
Diana	FXa
Biodisponibilidad	80%
Absorción	GI
Metabolismo CYP	Si
Tiempo pico máximo	3 h
Vida media	8 -13h
Eliminación renal	68%

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

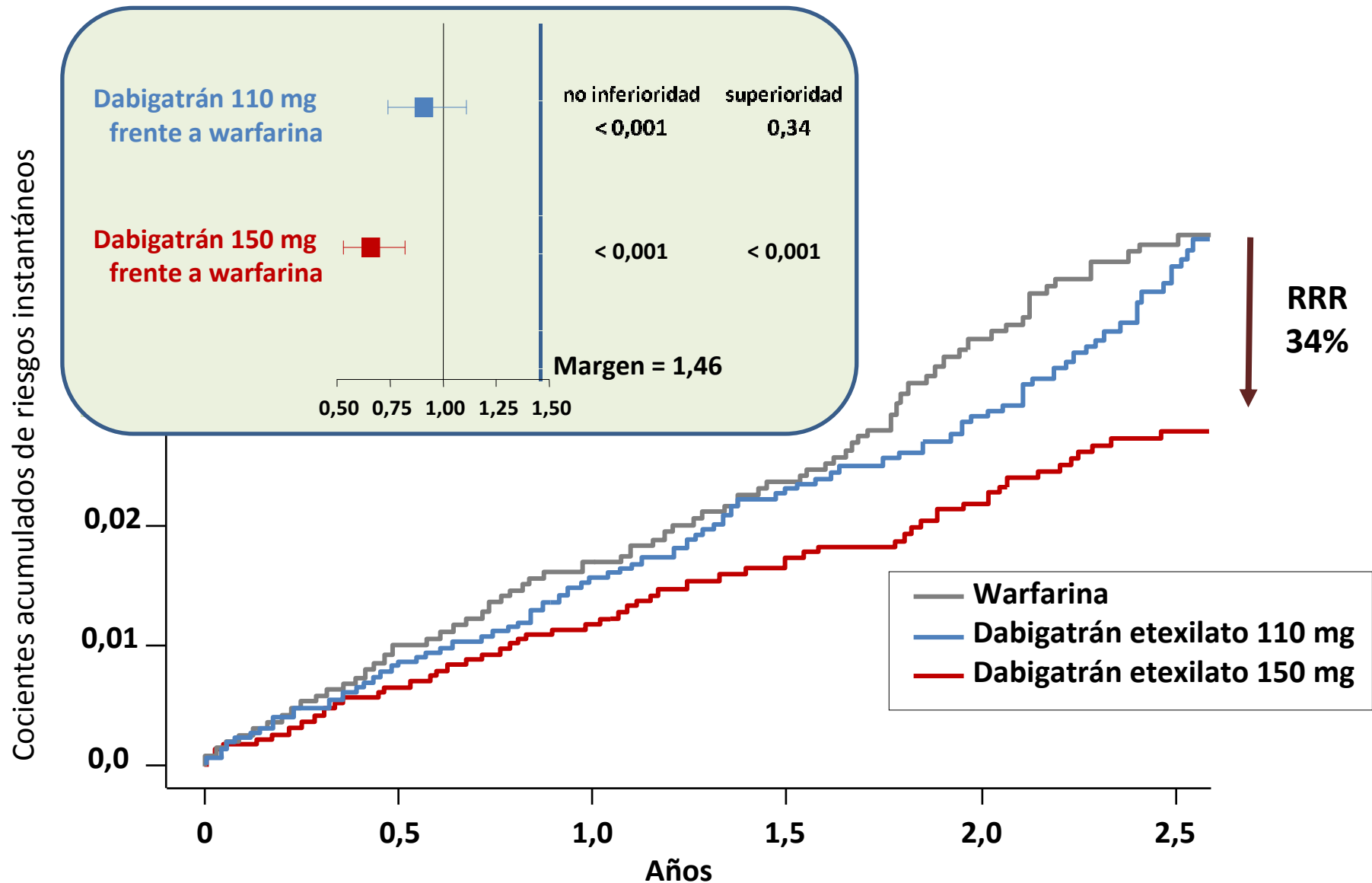
VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

- Ensayo de no inferioridad
- 18.113 pacientes aleatorizados durante 2 años
- El 50% no llevaban tratamiento previo con AVK
- Mediana de la duración del tratamiento: 2 años (1-3)
- 951 centros en 44 países, de diciembre de 2005 a marzo de 2009
- Cumplimiento del 99.9% (pérdida de solo 20 pacientes)
- Media pacientes dentro rango terapéutico (warfarina) 64%
- Distribución homogénea del riesgo embólico

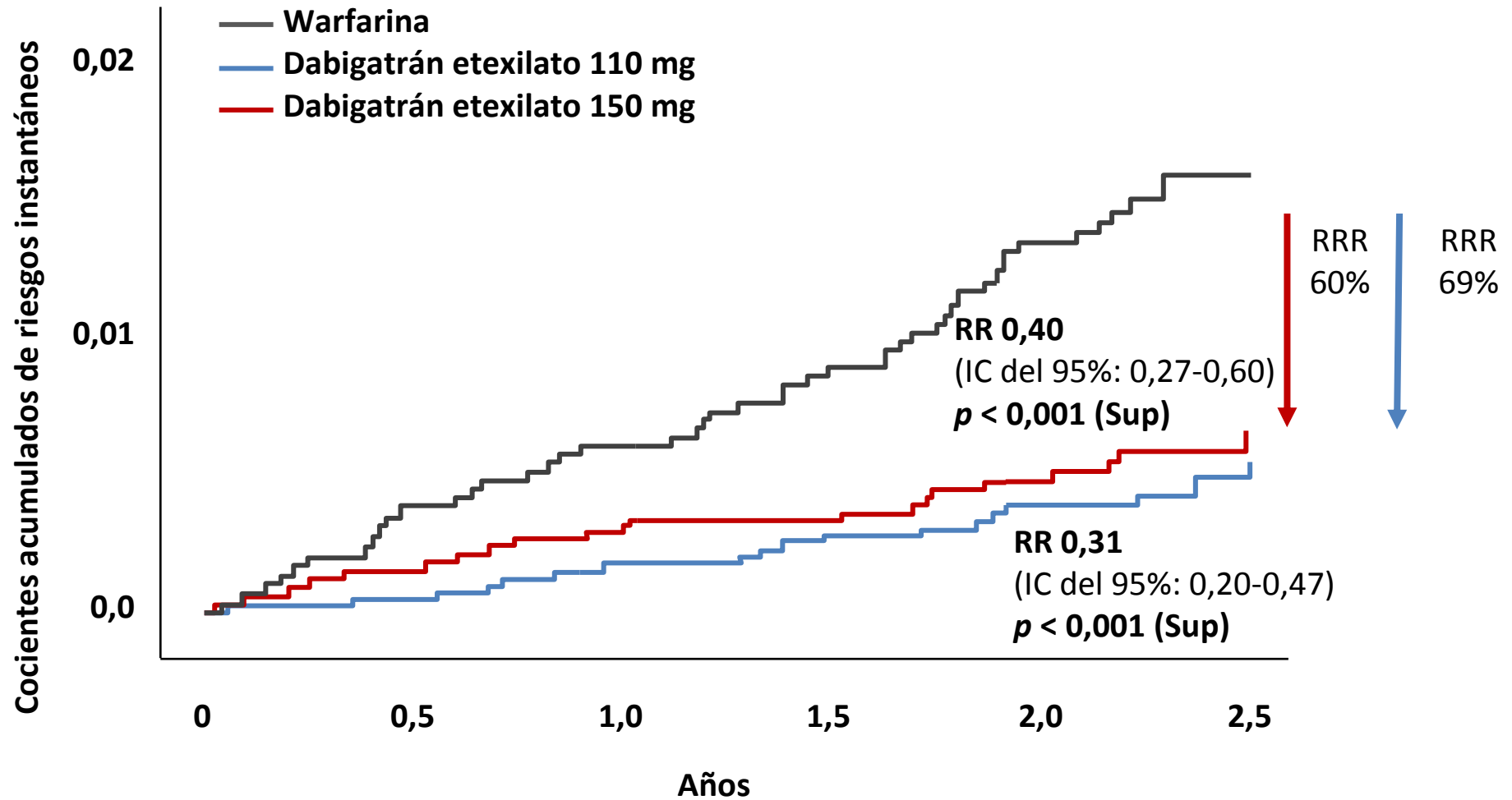
ICTUS O EMBOLISMO SISTÉMICO



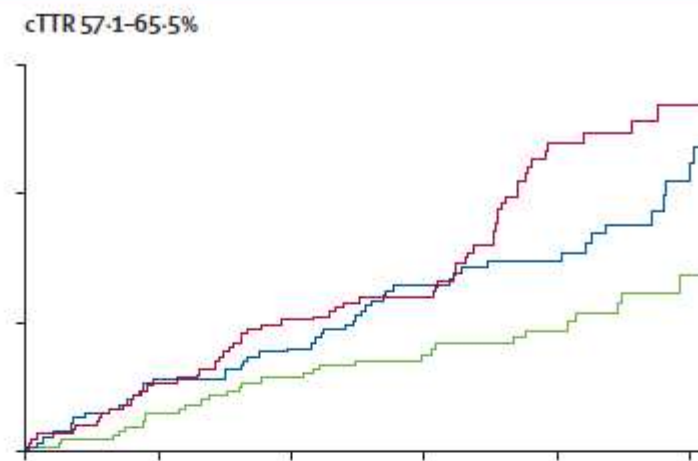
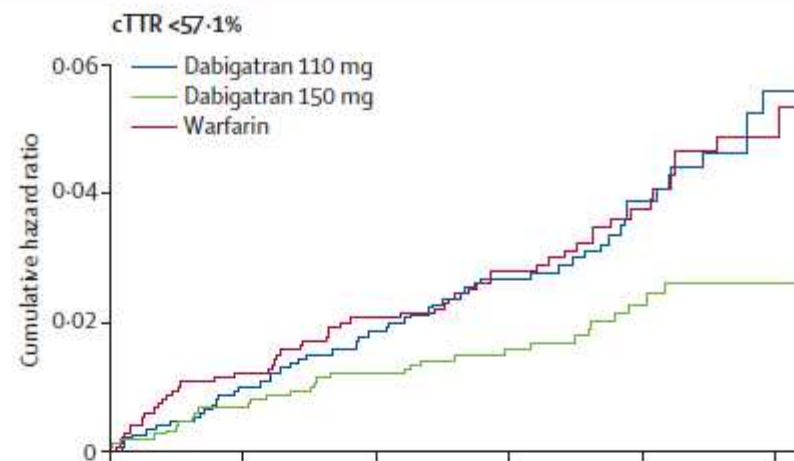
RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; NI, no inferior; Sup, superior

Connolly, NEJM 2009

HEMORRAGIA INTRACRANEAL



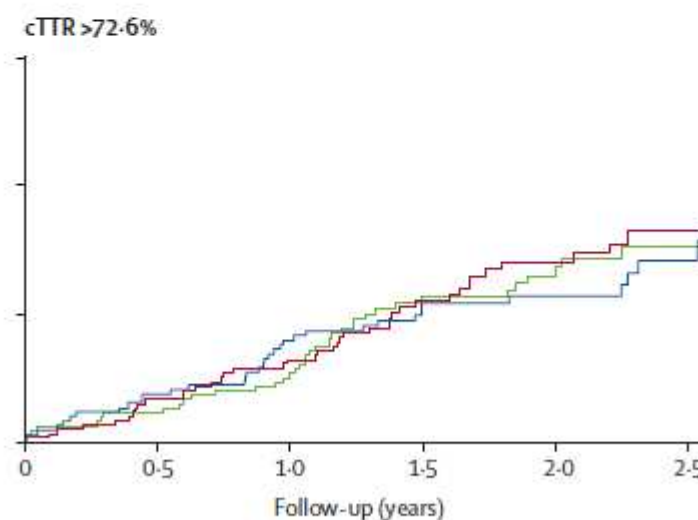
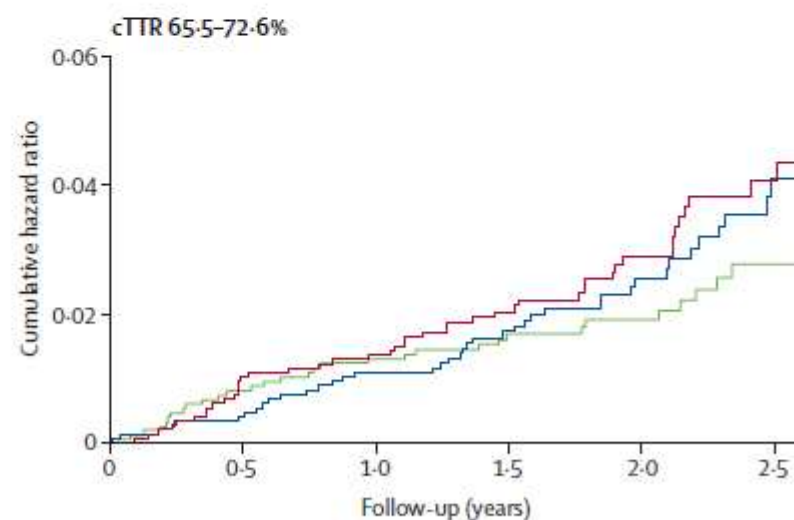
Connolly, NEJM 2009



Number at risk
Dabigatran 110 mg 1497
Dabigatran 150 mg 1509
Warfarin 1504

VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA EN FUNCIÓN DE TTR

379
394
351



Number at risk
Dabigatran 110 mg
Dabigatran 150 mg
Warfarin

1474	1456	1420	1142	760	370	1482	1444	1405	1108	730	347
1484	1445	1419	1153	761	369	1514	1487	1437	1135	750	367
1487	1458	1436	1150	755	359	1509	1476	1440	1166	737	366

ROCKET AF

Factores de riesgo

- ACV, AIT o embolismo periférico

O al menos 2 de los siguientes

- ICC
- Hipertensión
- Edad ≥ 75
- Diabetes

Fibrilación auricular

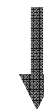
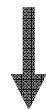
Rivaroxaban

20 mg c/24 h
(15 mg si Acl Cr 30–49 ml/min)

*Randomizado
doble ciego*

Warfarina

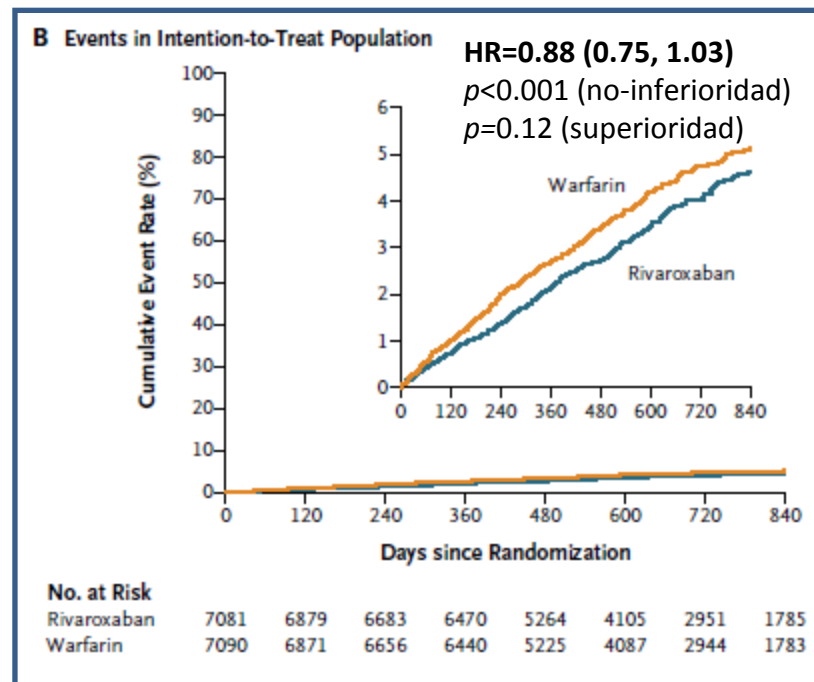
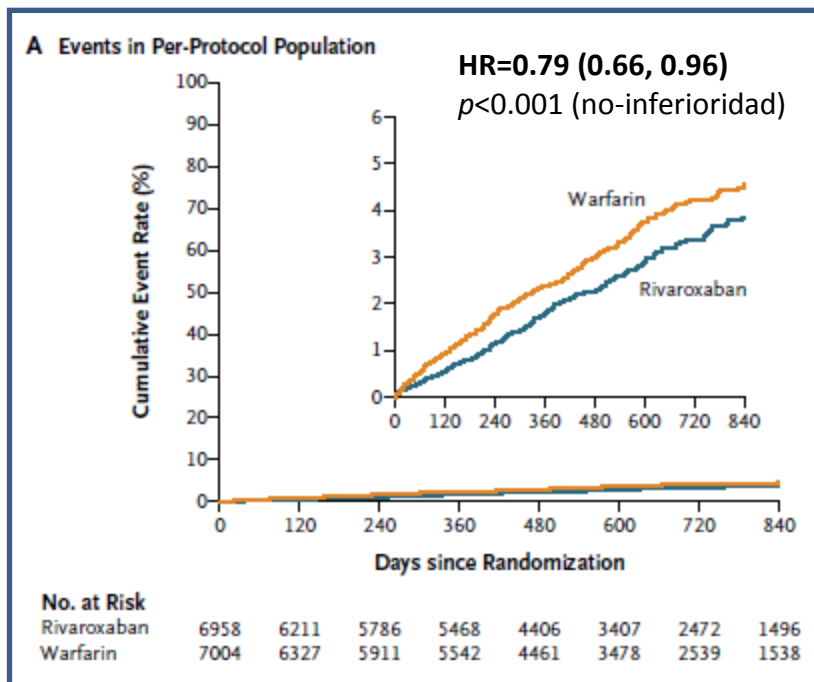
INR diana: 2.5
(2.0–3.0)



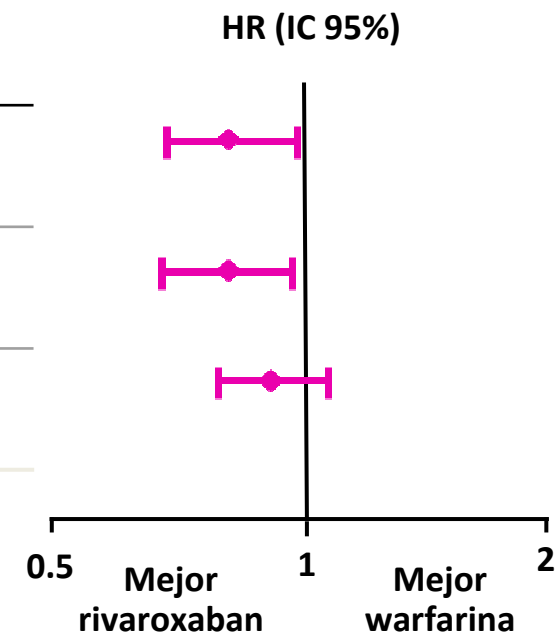
Monitorización mensual

End-point primario de eficacia: ACV/AIT o embolismo periférico

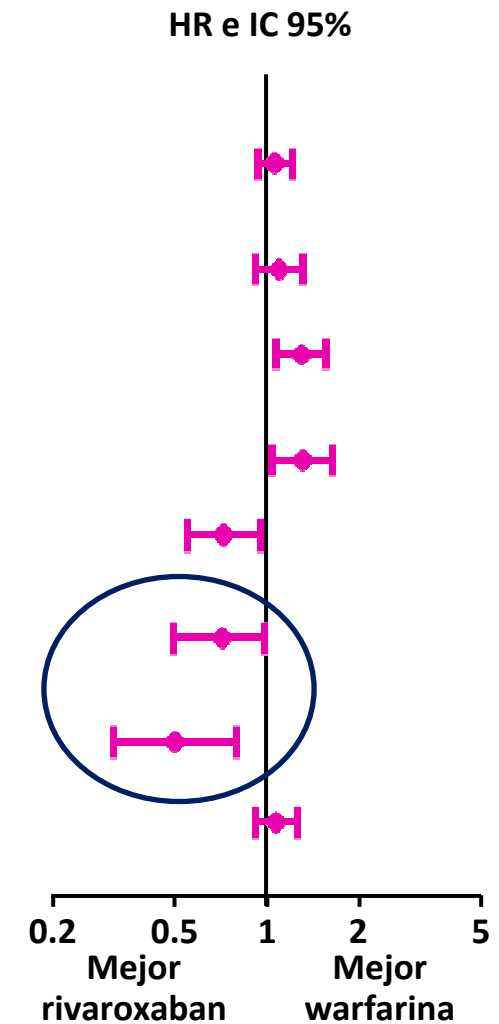
Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation



	Rivaroxaban (% por año)	Warfarin (% por año)	Valor p	
			Non-inf.	Sup.
Per-protocol, on treatment	1.7	2.2	<0.001	
Safety, on treatment	1.7	2.2		0.02
ITT	2.1	2.4	<0.001	0.12



	Rivaroxaban (N=7.111) n (% por año)	Warfarin (N=7.125) n (% por año)	Hazard ratio (95% CI)
End-point de seguridad	1,475 (14.9)	1,449 (14.5)	1.03 (0.96,1.11)
Sangrado mayor	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 (0.90,1.20)
Caída Hb(≥ 2 g/dl)	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 (1.03,1.44)*
Transfusión	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 (1.01,1.55)*
Sangrado órgano crítico	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 (0.53,0.91)*
Hemorragia intracraneal	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47,0.93)*
Sangrado fatal	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31,0.79)*
Sangrado no mayor clínicamente relevante	1,185 (11.8)	1,151 (11.4)	1.04 (0.96,1.13)



Safety population – on-treatment analysis

Criterios exclusión

- Protesis valvulares mecánicas
- Insuficiencia renal severa
- Necesidad de doble antiagregación



Criterios inclusión: FANV

- Edad ≥ 75 años
- Ictus/AIT previo
- ICC o FE $\leq 40\%$
- Diabetes
- Hipertensión

Fibrilación auricular

Apixaban

5 mg c/12 h

(2.5 mg en determinados pacientes)

*Randomizado
doble ciego*

Warfarina

INR diana: 2.5

(2.0–3.0)

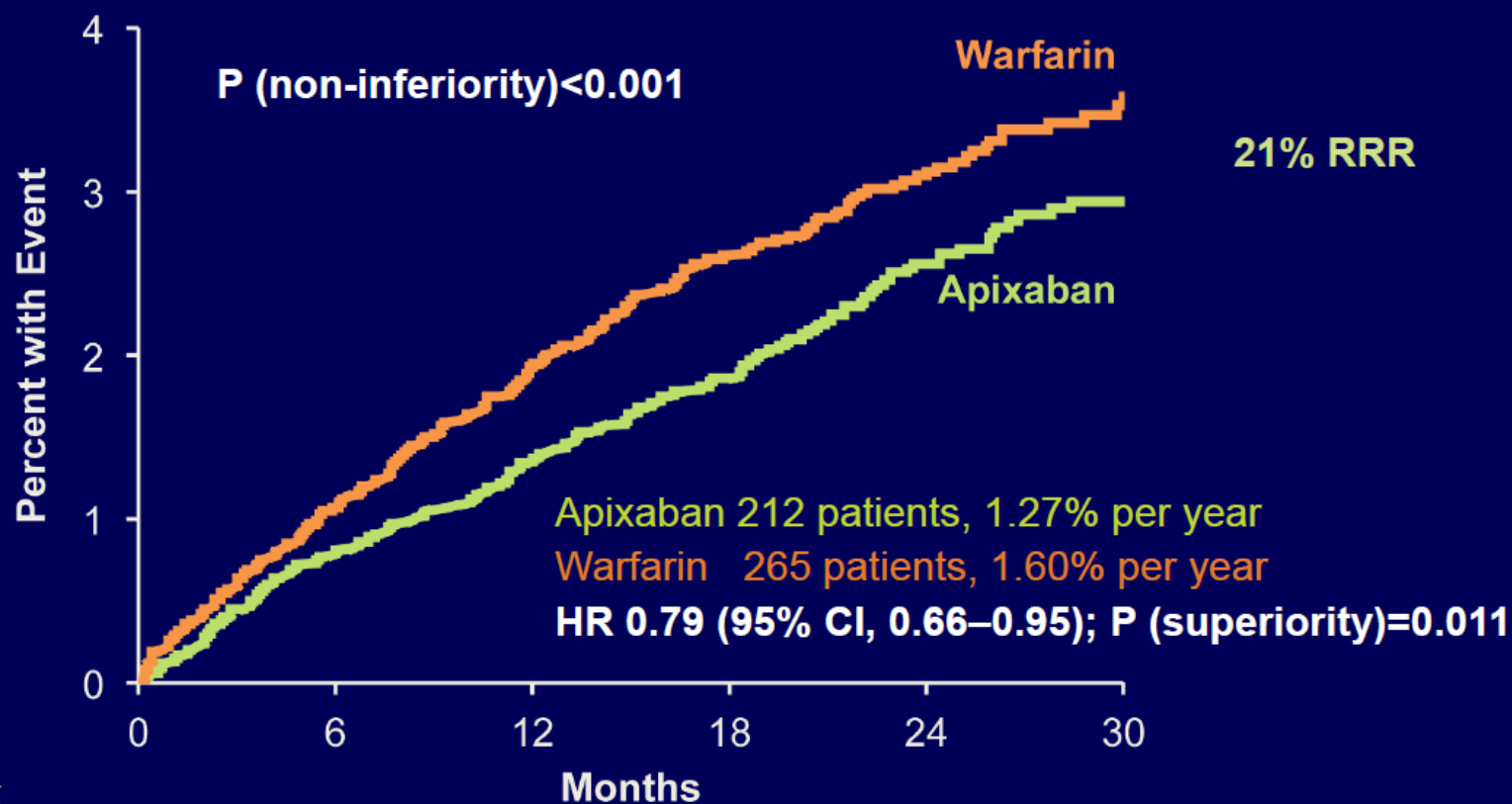
- ≥ 80 años
- Peso ≤ 60 kg
- Creatinina ≥ 1.5 mg/dl

Mediana seguimiento: 1.8 años
Mediana TTR 66%
 $\approx 25\%$ Abandono

Monitorización mensual

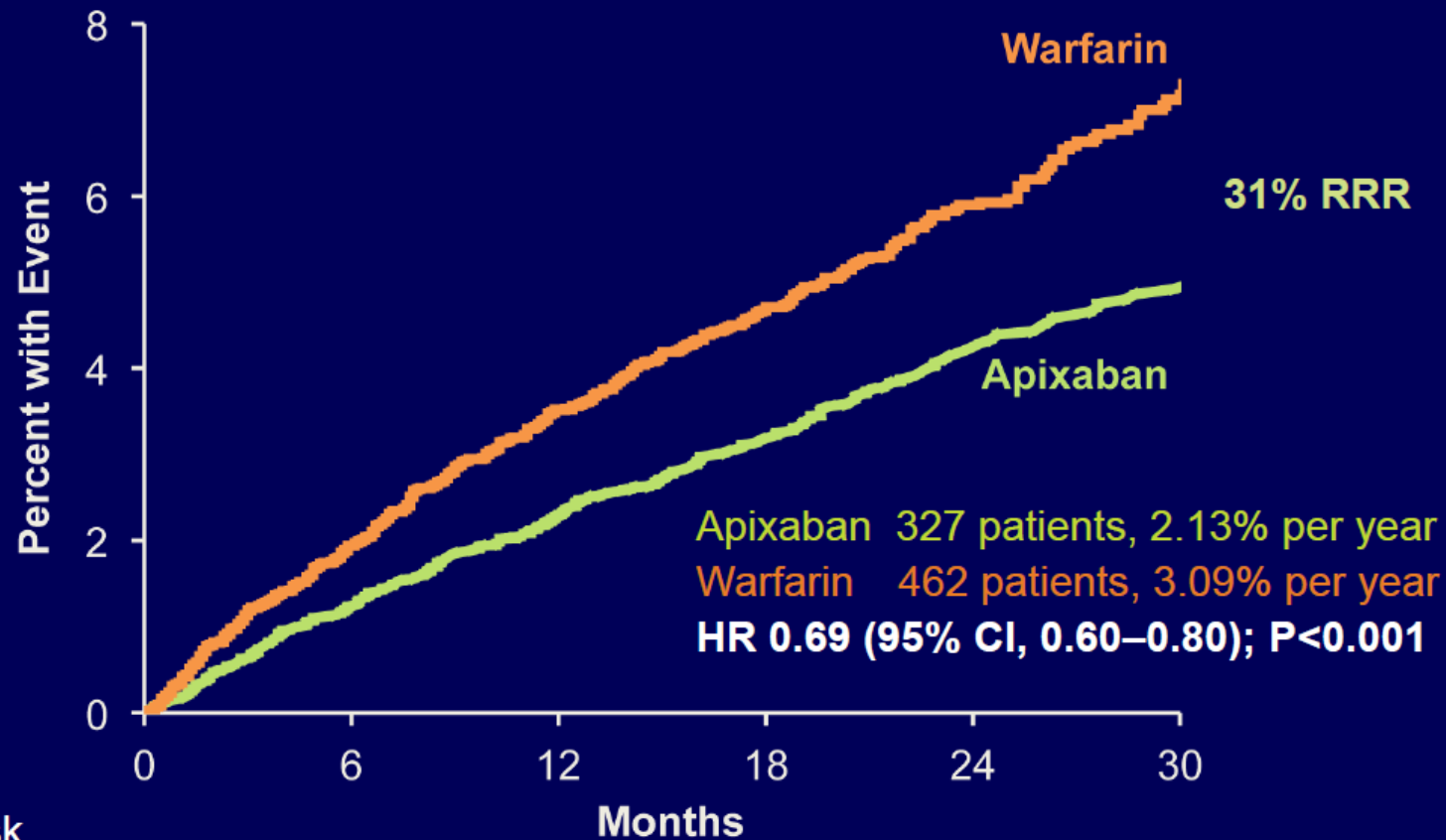
End-point primario de eficacia: ACV/AIT o embolismo periférico

Granger, ESC 2011



No. at Risk

Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768



No. at Risk

Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Eficacia y seguridad *versus* Warfarina

- Nuevos anticoagulantes orales -

- Criterios de inclusión de pacientes en los estudios fue diferente -

	EFICACIA	SEGURIDAD
Dabigatran 150 mg/12h	Superior 1,11% vs. 1,71%	Superior Hemorragia intracraneal 0,3% vs. 0,74%
Dabigatran 110 mg /12h	Similar 1,54% vs. 1,71%	Superior Hemorragia intracraneal 0,23% vs. 0,74%
Rivaroxaban 20mg/24h	Similar 2,12% vs 2,42%	Superior Hemorragia intracraneal 0,5% vs. 0,7%
Apixaban 5mg/12h	Superior 1,27% vs. 1,60%	Superior 0,33% vs. 0,80%

Coste - Eficacia

Valoración global del proceso (precio del fármaco + precio de complicaciones (Muertes, Ictus, hemorragia cerebral) + precios indirectos (desplazamientos, ausencias de trabajo, etc) + Intangibles (BENEFICIO EN SALUD)

Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitarias

- * Inglaterra (NICE)
- * Escocia (SMC)
- * Australia (PBAC)
- * Canada (CADTH)

España

- a) Área de Atención Primaria (I Reunión Conjunta de la SEMFYC y SEC), Alicante, 1 de diciembre, 2011.
- b) European Stroke Conference, Lisboa, 22-23 de mayo, 2012.

Estados Unidos

Cost-effectiveness of Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack.

Procedimientos para “revertir” el efecto anticoagulante

FÁRMACO	Vida media	Tiempo para normalizar hemostasia	“Antídotos” Potenciales o reales
<u>ACO</u> Warfarina Acenocumarol	36 - 42h 9h	60 - 80h 18 - 24h	Vit K i.v.:12-16h Vit K v.o.: 24h CCP: Inmediato
HNF	60-90 min.	3 – 4 h	Sulfato de Protamina (SF): Efecto inmediato
HBPM	Depende HBPM	12 - 24h	SF: Efecto Parcial
Fondaparinux	15 – 20h	24 – 30h	No datos clínicos*
Rivaroxaban	8 – 13h	10 – 12h	No datos clínicos*
Dabigatran	8 – 13h	10 – 12h	No datos clínicos*

* Solamente datos experimentales

Manejo de las complicaciones hemorrágicas con dabigatran

Comisión de enfermedad
Tromboembólica
Hospital Universitario Morales
Meseguer. Murcia

1. Establecer gravedad de la hemorragia
Leve, Moderada^a y Grave^b (riesgo vital)
2. Realizar prueba de coagulación, registrando hora de la última dosis del fármaco.
TTPa, T. Trombina y/o Hemoclot
3. Hemograma, prueba de función renal
4. Medidas específicas para el sangrado

- a) **Sangrado moderado**: Reducción de Hb ≥ 20 g/L. Transfusión de ≥ 2 u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- b) **Sangrado grave**: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50 g/L. Transfusión de > 4 u. de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

SANGRADO

Comisión de enfermedad
Tromboembólica
Hospital Universitario
Morales Meseguer.

Murcia

Leve

- * Suspender o retrasar próxima dosis
- * Medidas hemostáticas locales
 - Compresión
 - Ac Tranexámico en zona de sangrado

Moderado^a

- * Consultar Hematología
- * Iniciar medidas del sangrado leve. Ac Tranexámico 15-30mg/Kg) + infusión continua (1mg/Kg/h)
- * Mantener fluido renal
- * Carbón activado oral si ingestión de dabigatran es <2h
- * Octaplex (30-50U/Kg)

Grave^b

- * Iniciar medidas del sangrado moderado
- * Hemofiltración con filtro de carbón activado
- * Hemodiálisis

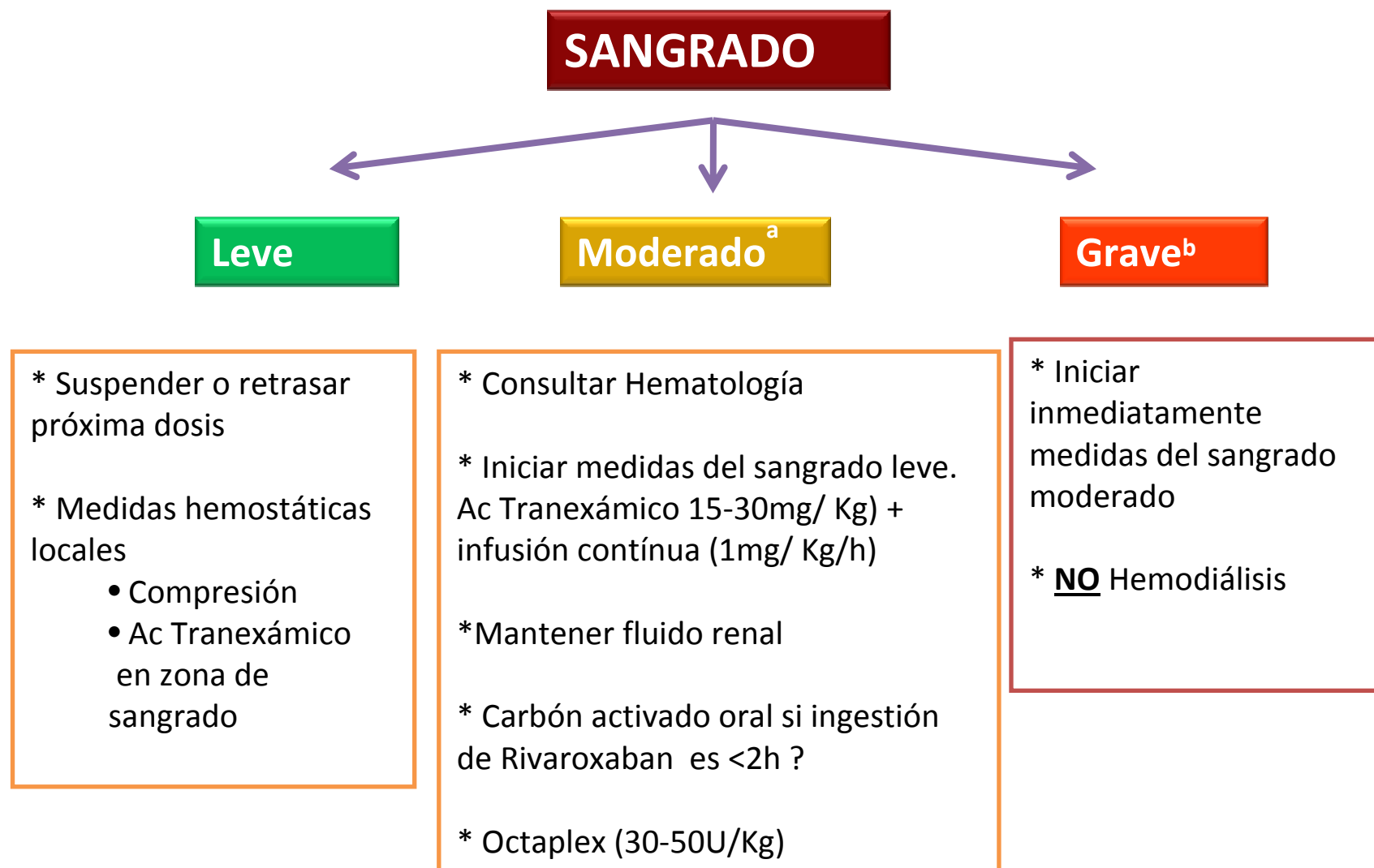
- a) **Sangrado moderado**: Reducción de Hb ≥ 20 g/L. Transfusión de ≥ 2 u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- b) **Sangrado grave**: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50 g/L. Transfusión de > 4 u. De CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas con Rivaroxaban

“Aproximación”

1. Establecer gravedad de la hemorragia
Leve, Moderada^a y Grave^b (riesgo vital)
2. Realizar prueba de coagulación, registrando hora de la última dosis del fármaco.
Técnica coagulativa actualmente no disponible
Actividad anti-FXa (Dificultad para realizar a cualquier hora)
3. Hemograma, prueba de función renal
4. Medidas específicas para el sangrado

- a) **Sangrado moderado**: Reducción de Hb $\geq 20\text{g/L}$. Transfusión de $\geq 2\text{u}$ de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- b) **Sangrado grave**: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb $> 50\text{g/L}$. Transfusión de $> 4\text{u.}$ de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.



- a) **Sangrado moderado**: Reducción de Hb ≥ 20 g/L. Transfusión de ≥ 2 u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- b) **Sangrado grave**: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50 g/L. Transfusión de > 4 u. De CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

Transición a los nuevos anticoagulantes

- A. Pacientes en los que se debe plantear el cambio a los nuevos Anticoagulantes orales**
 - Pacientes con historia de sangrado intracraneal
 - Pacientes con alto riesgo de ictus
 - Pacientes en los que no se pueda hacer controles periódicos
- B. Pacientes que deben pasar a los nuevos anticoagulantes**
 - Mal control terapéutico
 - Interferencias medicamentosas
 - Pacientes con FA que hacen un ACV pese a estar anticoagulados
- C. Pacientes que deben permanecer con AVK**
 - Pacientes con bajo riesgo de sangrado y buen control biológico
 - Pacientes con patología GI (Dabigatran)
 - Insuficiencia renal severa (Aclaramiento < 30mL/min)

Reflexiones personales

*** Hemos iniciado una nueva época en la terapia antitrombótica** **Motivos:**

- * Los nuevos anticoagulantes orales, aunque son distintos entre sí, y los ensayos clínicos han sido realizados con diferentes criterios de inclusión presentan una mejora objetiva en:
 - **Perfil de Eficacia y Seguridad**
 - **Mejora en su perfil farmacológico. El aspecto más relevante es su respuesta y estado anticoagulante predecible**
- * Los estudios realizados por diferentes Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria de diferentes países muestran una valoración positiva Coste-eficacia
- * No se debe realizar un paso generalizado de pacientes de los ACO tradicionales a los nuevos anticoagulantes orales. Se debe establecer unas preferencias como las ya indicadas.

**4ª Jornada Regional
Economía de la Salud
“Resultados en Salud”**

Hospital Los Arcos
Mar Menor
24 de Mayo 2012



**Mesa I
“Pasado, presente y futuro de la
anticoagulación oral”**



**¿Qué aportan los nuevos
anticoagulantes orales?**

Dr. V. Vicente García
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Universitario Morales Meseguer
Murcia