



## NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Manuel Montero Pérez-Barquero  
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

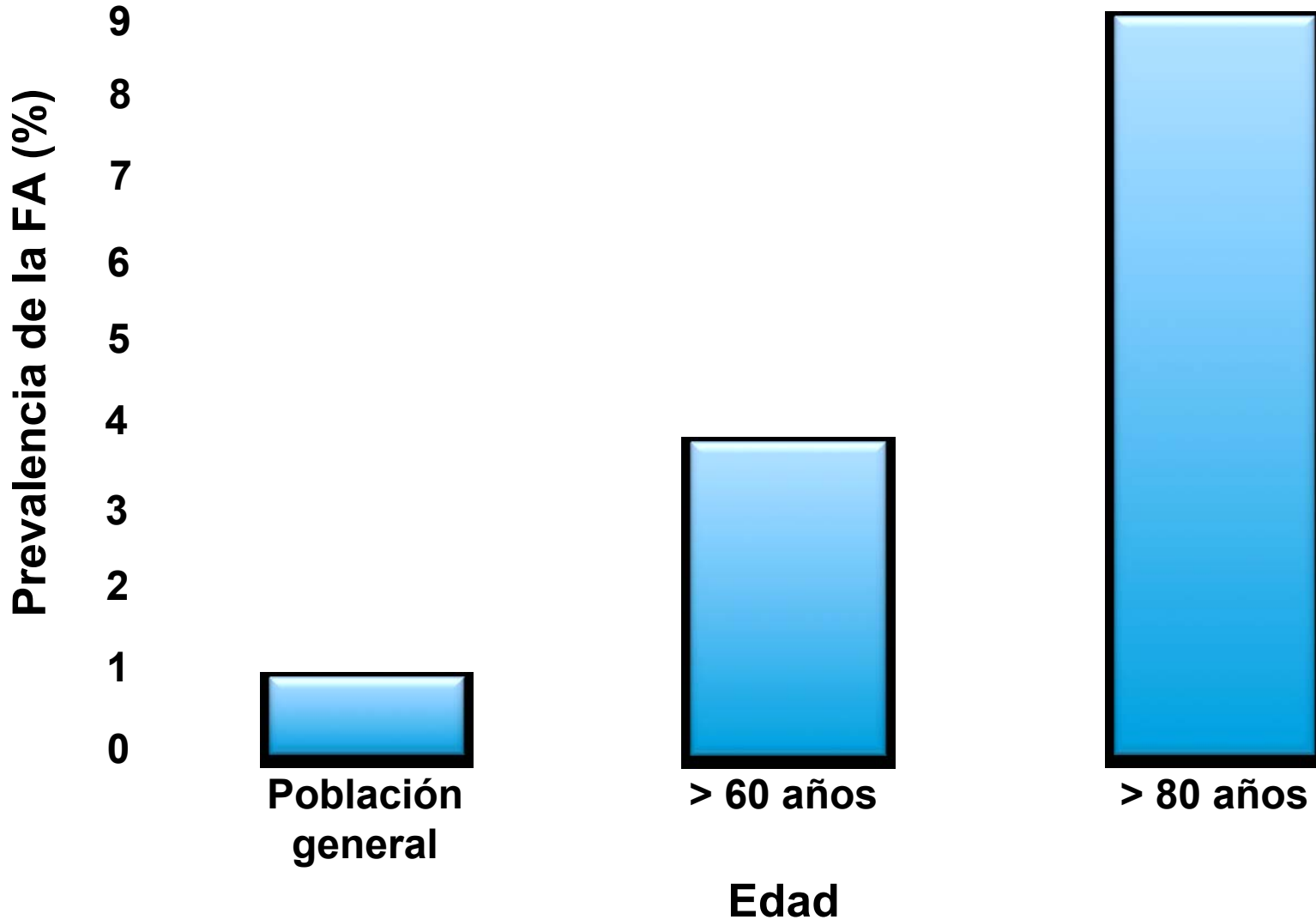
# Fibrilación auricular (FA)

- La FA es la forma más frecuente de arritmia<sup>1</sup>
- Se calcula que 1 de cada 4 personas de 40 años desarrollará FA<sup>1</sup>
- En 2007, había 6,3 millones de personas en EE.UU., Japón, Alemania, Italia, España, Francia y el Reino Unido diagnosticadas de FA<sup>2</sup>
- Debido al envejecimiento de la población, se espera que esta cifra se duplique en 30 años<sup>3</sup>

1. Lloyd-Jones DM, et al. *Circulation* 2004;110:1042-1046. 2. Decision Resources. *Atrial Fibrillation Report*. Diciembre de 2008.

3. Go AS, et al. *JAMA* 2001;285:2370-2375.

# La prevalencia de la FA aumenta con la edad



# La FA incrementa el riesgo de ictus

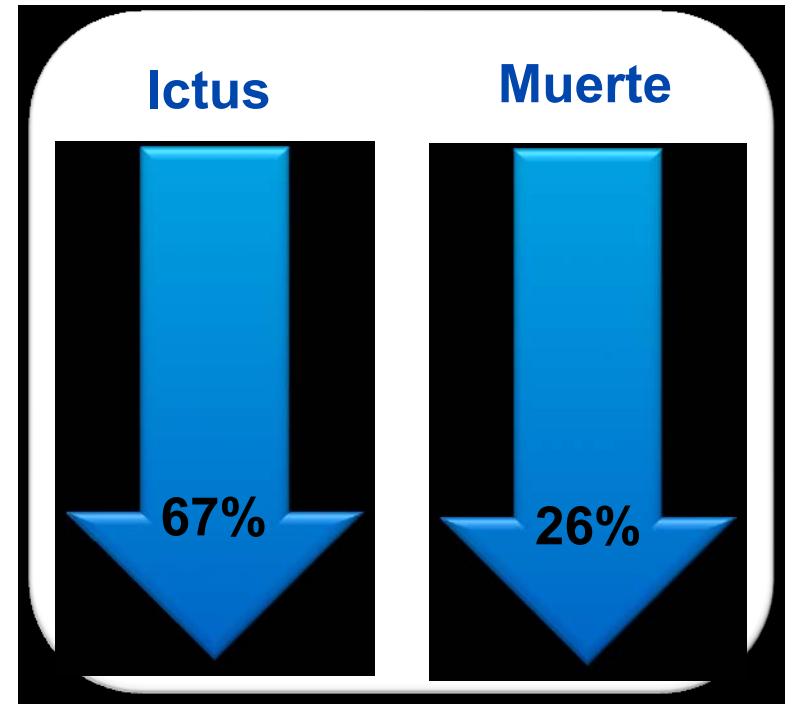
- La FA se asocia a un estado protrombótico
  - El riesgo de ictus aumenta ~5 veces<sup>1</sup>
- El riesgo de ictus es el mismo en pacientes con FA con independencia de si tienen FA paroxística o sostenida<sup>2,3</sup>
- El ictus cardioembólico conlleva una mortalidad a los 30 días del 25%<sup>4</sup>
- El ictus relacionado con la FA conlleva una mortalidad al cabo de 1 año del ~50%<sup>5</sup>

# El ictus relacionado con la FA puede prevenirse

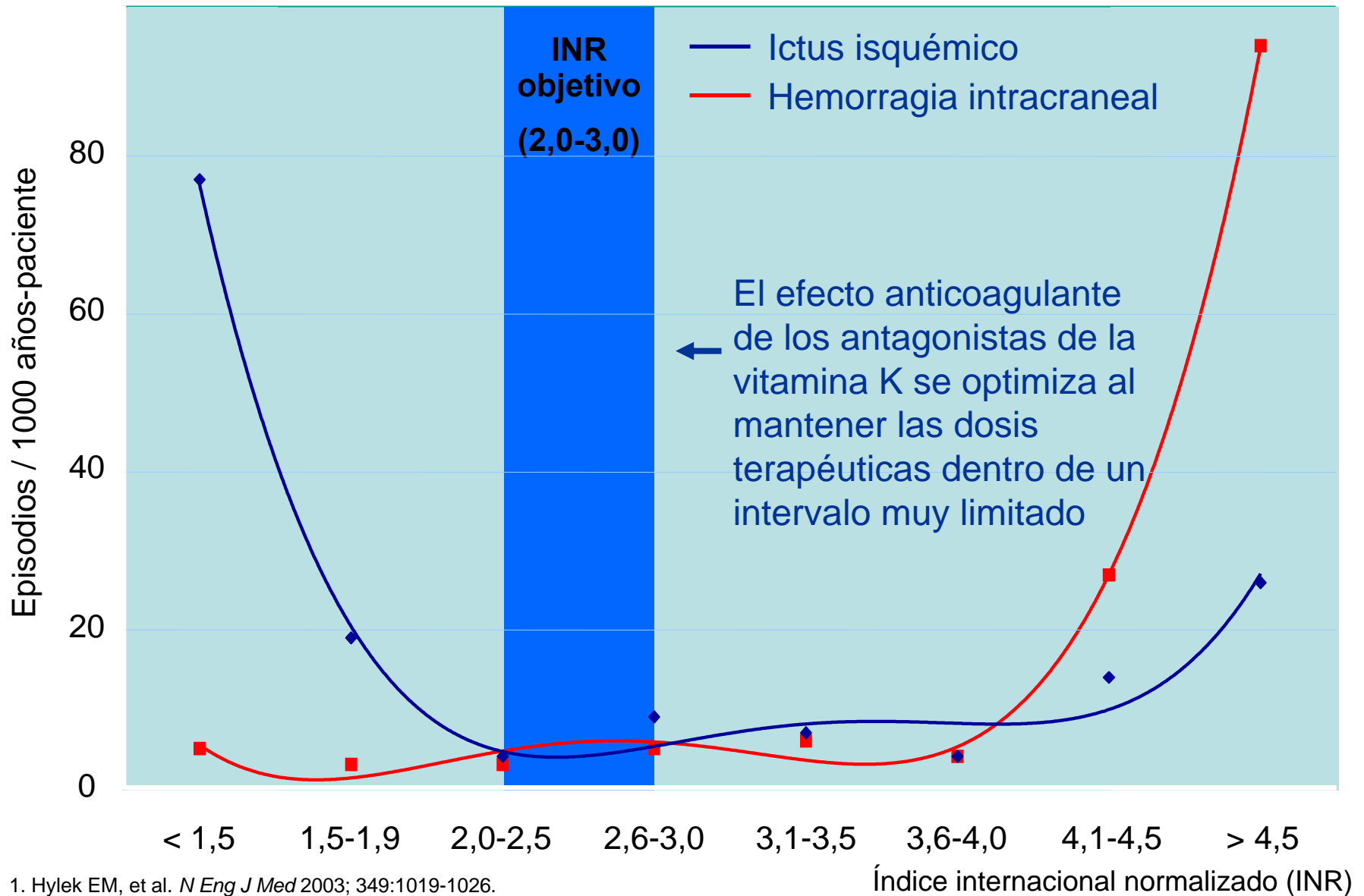
Efecto de los AVK frente a placebo

2 de cada 3 ictus debidos a la FA pueden prevenirse con un tratamiento anticoagulante con un antagonista de la vitamina K (AVK).

Un metanálisis de 29 ensayos en 28.044 el tto con warfarina a dosis ajustadas reduce la incidencia del ictus isquémico y la mortalidad<sup>1</sup>

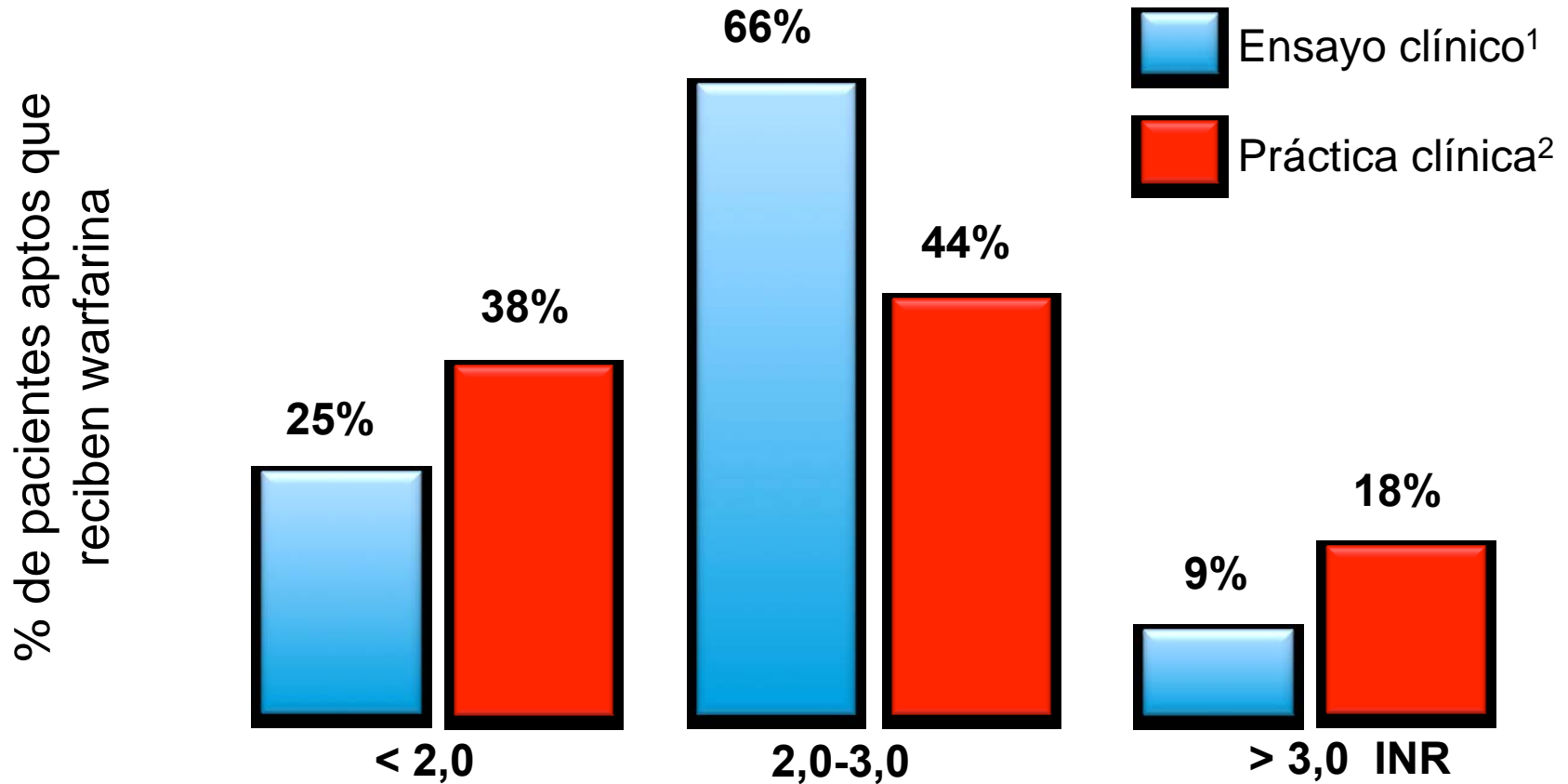


# Intervalo terapéutico limitado con AVK



# Control del INR: ensayos clínicos frente a la práctica clínica

Control del INR\* en ensayos clínicos frente a la práctica clínica (TTR\*\*)



\*INR = Índice internacional normalizado

\*\* TTR = Tiempo dentro del intervalo terapéutico (INR 2,0-3,0)

# Limitaciones del tratamiento con AVK

Respuesta impredecible

Intervalo terapéutico limitado (intervalo INR de 2-3)

Monitorización rutinaria de la coagulación

Lentitud en el inicio/finalización de la acción

El tratamiento con AVK tiene varias limitaciones que dificultan su uso en la práctica

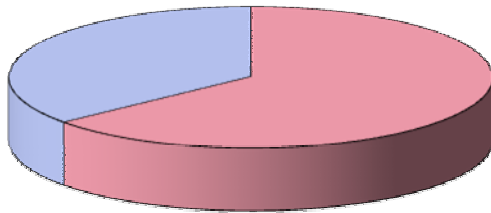
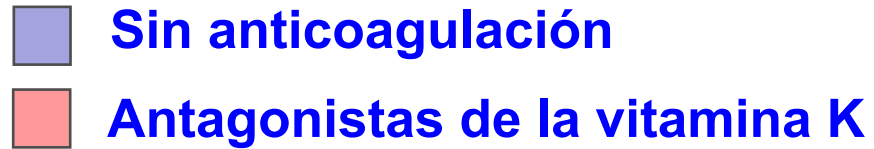
Ajustes frecuentes de la dosis

Diversas interacciones entre el fármaco y los alimentos

Diversas interacciones farmacológicas

Resistencia a warfarina

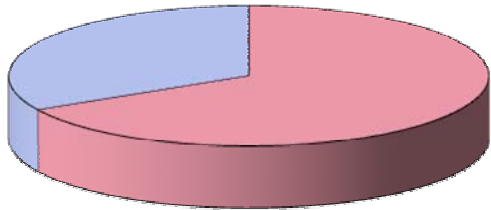
# Tratamiento de la FA en la práctica clínica: prescripción de antagonistas de la vitamina K



**n = 23.657**

**Cohorte de Medicare, EE.UU.**

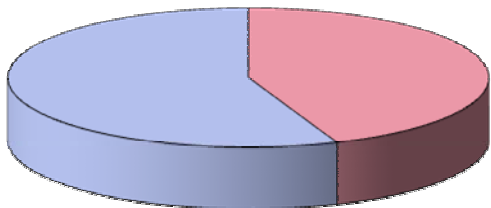
**Birman-Deych E, et al. *Stroke* 2006; 37: 1070**



**n = 5.333**

**Estudio EuroHeart**

**Nieuwlaat R, et al. *Eur Heart J* 2005; 29: 1181**



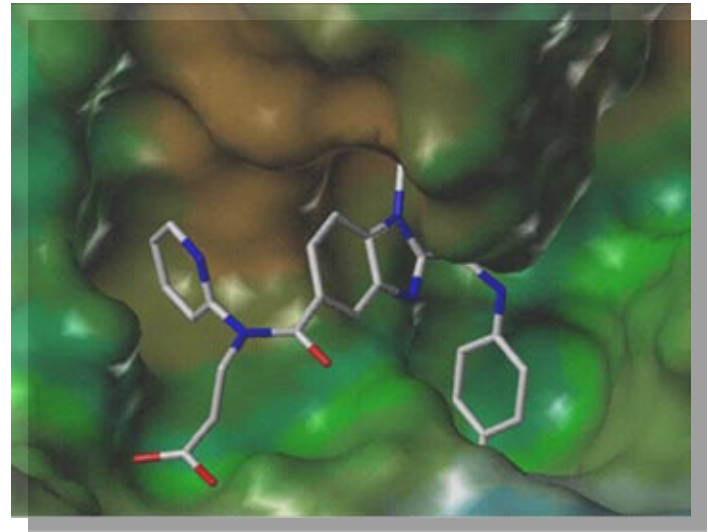
**n = 11.379**

**Cohorte de ATRIA (asistencia gestionada,  
California, EE.UU.)**

**Go AS, et al. *JAMA* 2003; 290: 2685**

# Dabigatrán etexilato

- Dabigatrán etexilato es un inhibidor directo de la trombina nuevo, reversible y de molécula pequeña
- Para la administración oral se desarrolló el profármaco dabigatrán etexilato



**Dabigatrán etexilato**

Stangier J et al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007,

DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899. Sorbera LA et al

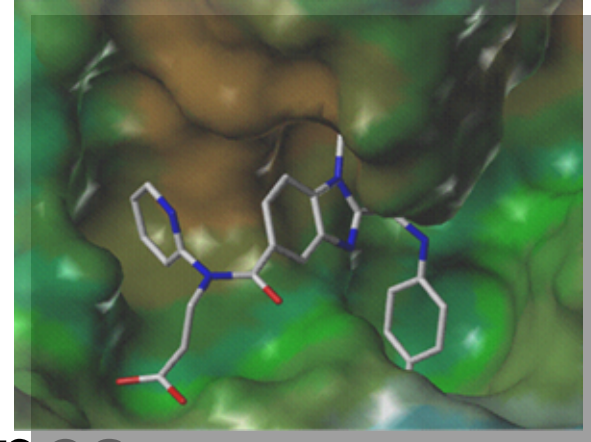
Dabigatran/Dabigatran Etexilate *Drugs of the Future* 2005; 30 (9): 877-

885. Belch S et al. *DMB* 2007; doi:10.1124/dmb.107.019083

Dabigatrán etexilato se encuentra en desarrollo clínico y no se ha autorizado su uso clínico para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular

# Dabigatrán etexilato: un nuevo inhibidor directo de la trombina

- Profármaco oral.
- Semivida de 12-17 h
- Eliminación renal del ~ 80%
- Inicio rápido de la acción.
- Escaso potencial de interacciones farmacológicas, ni con alimentos.
- No se requiere una monitorización rutinaria de la coagulación
- Efectos antitrombóticos potentes.



# *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\*

- **Un ensayo aleatorio** multicéntrico :18.113 pac.
- **Se compararon dos tratamientos**
  - Warfarina versus Dabigatran
- **Mediana de seguimiento 24 meses**
- Medida de eficacia: ictus.
- Medida de seguridad: hemorragias.

# *Comparación de dabigatrán con warfarina en 18.113 pacientes con fibrilación auricular y riesgo de sufrir ictus*

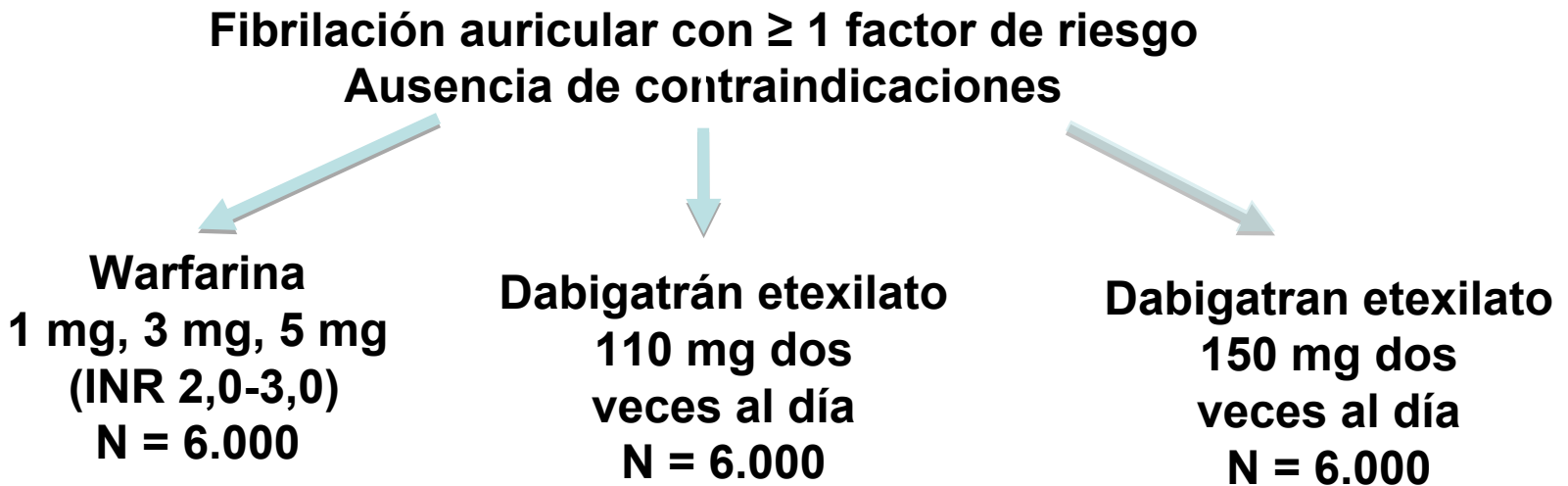
Estudio RE-LY®

**Cuestión:** En pacientes con fibrilación auricular a riesgo de ictus, cual es la eficacia y seguridad del Dabigatrán frente a warfarina en estos pacientes.

Connolly SJ., et al. *NEJM* publicado en línea el 30 de agosto de 2009.

DOI 10.1056/NEJMoa0905561

# RE-LY<sup>®</sup> – diseño del estudio



**Objetivo principal: Determinar la no inferioridad de dabigatrán etexilato respecto a warfarina**

**Seguimiento mínimo de 1 año, máximo de 3 años y mediana de 2 años de seguimiento**

# RE-LY – criterios de inclusión

- 1) Fibrilación auricular documentada y
- 2) Un factor de riesgo adicional para el ictus:
  - a) Antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica
  - b) FEVI inferior al 40%
  - c) Insuficiencia cardíaca sintomática, clase II de la NYHA o superior
  - d) 75 o más años de edad
  - e) 65 o más años de edad y uno de los siguientes factores de riesgo adicionales: Diabetes, arteriopatía coronaria o hipertensión

# RE-LY<sup>®</sup> – criterios de valoración

## eficacia

- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico) y embolia sistémica**

## Criterios secundarios de valoración de la eficacia

- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico)**
- **Embolia sistémica**
- **Muerte por cualquier causa**
- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico)**
- **Embolia sistémica**
- **Embolia pulmonar**
- **IM agudo**
- **Muerte vascular (incl. muertes por hemorragia)**

## Los criterios de seguridad incluyen

- **Episodios hemorrágicos (importantes y menores)**
- **Hemorragia Intracraneal**
- **Hemorragia cerebral**
- **Hematoma subdural**
- **Hemorragia subaracnoidea**
- **Elevaciones de las enzimas hepáticas o disfunción hepática**

# Tabla 1. Características basales

<b>Característica</b>	<b>Dabigatrán 110 mg</b>	<b>Dabigatrán 150 mg</b>	<b>Warfarina</b>
<b>Aleatorizados</b>	<b>6.015</b>	<b>6.076</b>	<b>6.022</b>
<b>Media de edad (años)</b>	<b>71,4</b>	<b>71,5</b>	<b>71,6</b>
<b>Varones (%)</b>	<b>64,3</b>	<b>63,2</b>	<b>63,3</b>
<b>Puntuación CHADS2 (media)</b>			
<b>0-1 (%)</b>	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>2,1</b>
<b>2 (%)</b>	<b>32,6</b>	<b>32,2</b>	<b>30,9</b>
<b>3+ (%)</b>	<b>34,7</b>	<b>35,2</b>	<b>37,0</b>
	<b>32,7</b>	<b>32,6</b>	<b>32,1</b>
<b>Ictus/AIT previo (%)</b>	<b>19,9</b>	<b>20,3</b>	<b>19,8</b>
<b>IM previo (%)</b>	<b>16,8</b>	<b>16,9</b>	<b>16,1</b>
<b>ICC (%)</b>	<b>32,3</b>	<b>31,8</b>	<b>31,9</b>
<b>AAS basal (%)</b>	<b>40,0</b>	<b>38,7</b>	<b>40,6</b>
<b>Sin experiencia previa con warfarina (%)</b>	<b>50,1</b>	<b>50,2</b>	<b>48,6</b>

# Métodos

- Ensayo clínico aleatorizado.
- Asignación: ciega para Dabigatrán y abierto para warfarina.
- Seguimiento de los pacientes: 99,9%.
- Proporción de discontinuidad:
  - 1º año: 14,5%, 15,5% y 10% (d-110, d-150 y warfarina).
  - 2º año: 20,7%, 21,2% y 16,6% % (d-110, d-150 y warfarina).
- Análisis basados en el principio por intención de tratar.

- **2. ¿Cuáles han sido los resultados?**
  - **Su magnitud: RR**

resultados	Dabigatratra 110 mg	Dabigatratra 150 mg	Warfarina	Dab. 110 Vs Warfarina RR (IC)	Dab. 150 Vs Warfarina RR (IC)
Ictus o embolism sistémico.	3,0%	2,2%	3,3%	0,91 (0,7 – 1,1) *	<b>0,66</b> <b>(0,5 –</b> <b>0,8)**</b>
Mortalidad cualquier causa	7,4%	7,2%	8,1%	0,91 (0,8 – 1,03) P = 0,13	0,88 0,7 – 1,00 P = 0,051

(\*)  $p < 0,001$  para no inferioridad.

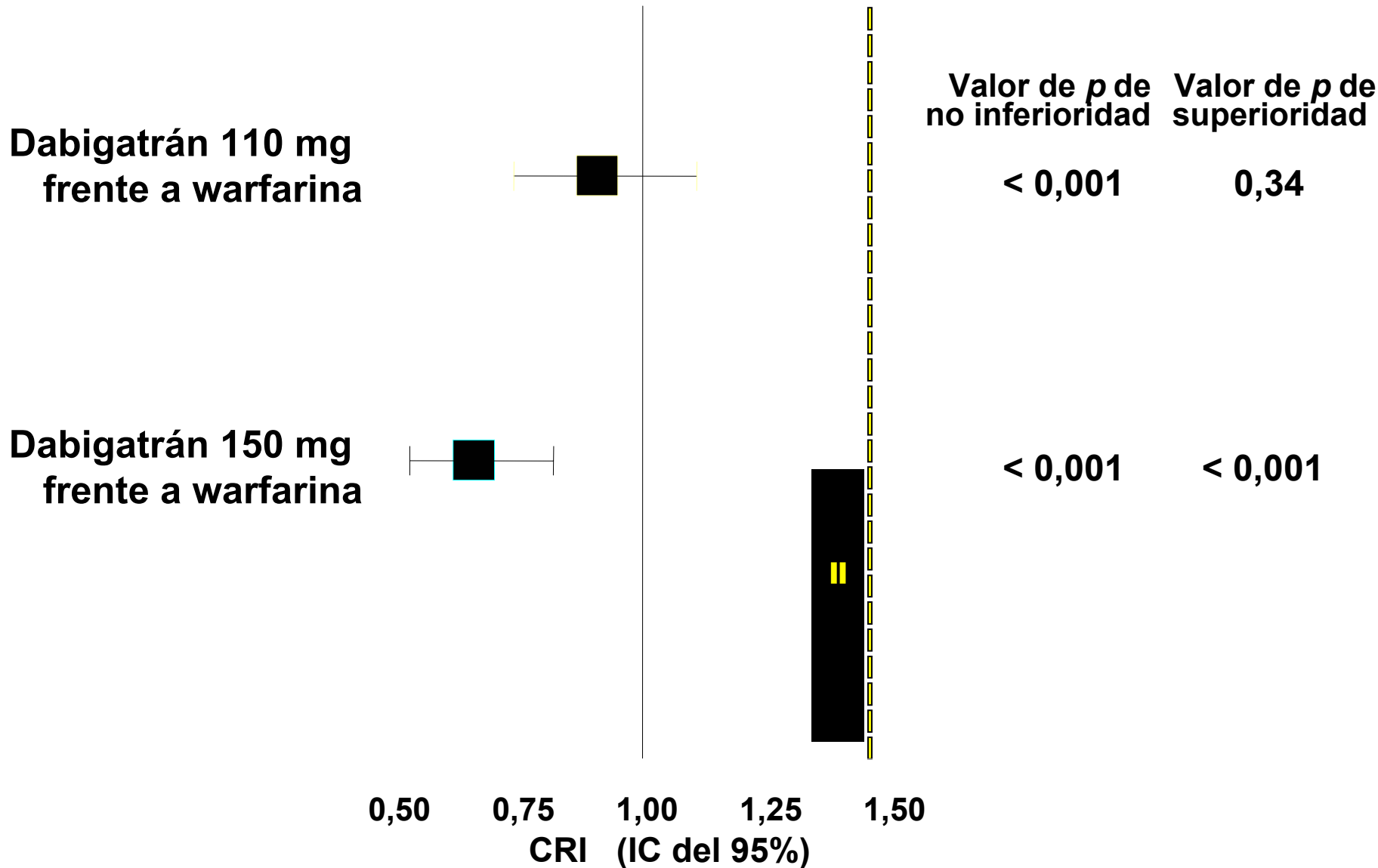
(\*\*)  $p < 0,001$  para superioridad.

# RESULTADOS

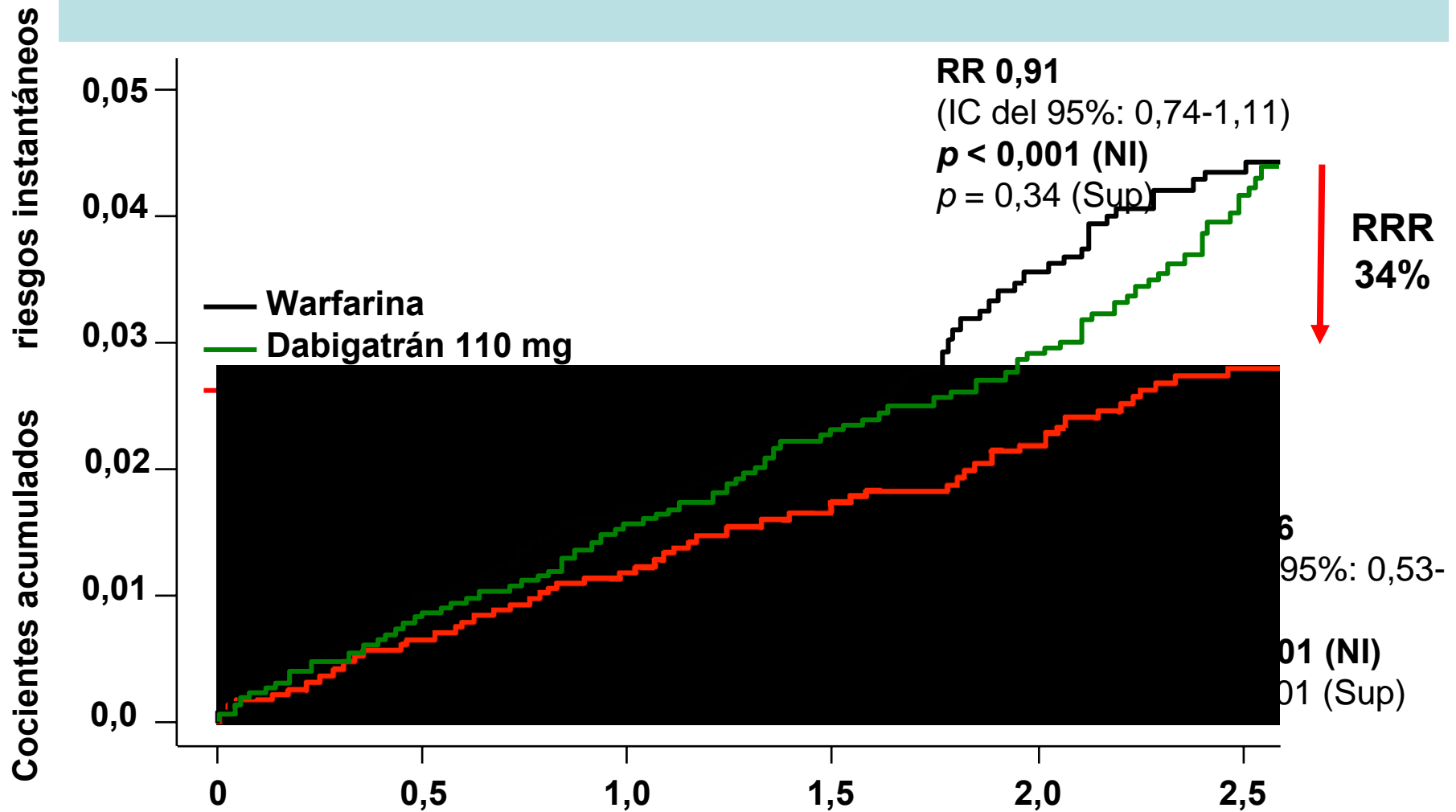
- **2. ¿Cuáles han sido los resultados?**
  - **Su magnitud \***
    - Riesgo con el tratamiento:
      - RRR; NNT

resultados	Dabig / Warfari	RRR (IC)	NNT (IC)
Ictus o embolismo sistémico	2,2% / 3,3%	34% (18-47)	90 (65-169)
Muerte por todas las causas	7,2% / 8,1%	12% (0-23)	No significat.

# Ictus o embolia sistémica



# Tiempo hasta el primer ictus/ES



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

- **Resultados de seguridad**
  - **Hemorragia mayor**

resultados	Dabigatr 110 mg	Dabigatr. 150 mg	Warfarin	Dab. 110 Vs Warfarin RRR (IC)	Dab. 150 Vs Warfarin RR (IC)
Hemorragia mayor	5,4%	6,2%	6,6%	20% (7 a 13) *	7% (-7 a 19) +

(\*)  $p < 0,01$  para superioridad.

(+) no significativa.

# Crterios de seguridad adicionales: Elevaciones de las enzimas hepáticas

<b>N.º de pacientes</b>	<b>D110 N = 6.015</b>	<b>D150 N = 6.076</b>	<b>Warfarina N = 6.022</b>
ALT o AST > 3 x LSN	121	111	126
%	2,0	1,8	2,1
ALT o AST > 3 x LSN y bilirrubina >2 x LSN	11	14	22
%	0,2	0,2	0,4

# Acontecimientos adversos más frecuentes

	Dabigatrán 110 mg %	Dabigatrán 150 mg %	Warfarina %
Dispepsia*	11,8	11,3	5,8
Disnea	9,3	9,5	9,7
Mareos	8,1	8,3	9,4
Edema periférico	7,9	7,9	7,8
Cansancio	6,6	6,6	6,2
Tos	5,7	5,7	6,0
Dolor torácico	5,2	6,2	5,9
Artralgia	4,5	5,5	5,7
Dolor de espalda	5,3	5,2	5,6
Nasofaringitis	5,6	5,4	5,6
Diarrea	6,3	6,5	5,7
Infección de las vías urinarias	4,5	4,8	5,6
Infección de las vías respiratorias altas	4,8	4,7	5,2

\*Se produjo con más frecuencia con dabigatrán  $p < 0,001$

# Conclusiones

- En pacientes con FA a riesgo de ictus, Dabigatran a dosis de 110 mg dos veces al día se asoció con una similar proporción de ictus o embolismo sistémico y menor proporción de hemorragia grave que la Warfarina.
- Dabigatran a dosis de 150 mg dos veces al día estuvo asociado con una menor proporción de ictus o embolismo sistémico pero con similares proporciones de hemorragia comparado con warfarina.

# Comentarios 1

- La fibrilación auricular incrementa el riesgo de ictus y muerte. Los antagonistas de la vitamina k reducen riesgo de ictus aunque aumenta riesgo de hemorragia<sup>1</sup>, están indicados<sup>2</sup>.
- Los antagonistas de la Vitamina K tienen algunas limitaciones que dificultan su uso en la practica clínica:
  - Ajustes frecuentes y objetivo de INR solo del 64%.
  - Interacciones con fármacos.
- No son usados en 30 a 50% de los casos<sup>3</sup>.

1. Hart RG, Meta-analysis:ts. Ann Intern Med 2007; 146:857-867.

2. Fuster V, J Am Coll Cardiol 2006; J Am Coll Cardiol 2007; 50:562.

3. AnselJ. Chest. 2008 133: 160S – 198S.

# Comentarios 2

- El Dabigatran es un fármaco que puede ser útil para aquellos pacientes que por uno u otro motivo no están anticoagulados o lo están inadecuadamente.
- No obstante existen unas cuestiones por aclarar en relación a la generalización de los resultados, como:
  - 1. ¿Qué hacer con los pacientes mayores de 80 años?
  - 2. ¿En pacientes mayores con frecuente insuficiencia renal moderada-severa que dosis deberíamos usar?

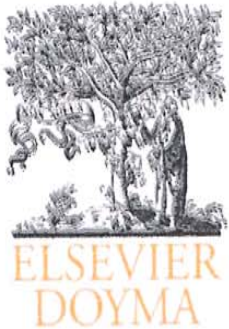
# Comentarios 3

1. ¿Qué hacer con los pacientes mayores de 80 años?
  - Se necesitan estudios o bien extrapolaremos los resultados usando dosis mas bajas que aunque perdamos eficacia, ganamos seguridad.
2. ¿En pacientes mayores con frecuente insuficiencia renal moderada-severa que dosis deberíamos usar?
  - Dado que en el 80% se elimina por riñón, lo idóneo será dar una dosis inferior.

# Bibliografía

ARTICLE IN PRESS

Rev Clin Esp. 0000;0(0):000-000



Revista Clínica  
Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## EL ARTÍCULO DEL MES

Dabigatrán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular

doi:10.1016/j.rce.2009.11.007

# Bibliografía

## Therapeutics

**Higher-dose dabigatran reduced stroke, but not major hemorrhage, more than warfarin in atrial fibrillation**

*Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.*

Clinical impact ratings:  ★★★★★☆  ★★★★★★  ★★★★★☆  ★★★★★★

ACP Journal Club; Volumen 152; Number 1; 19 January 2010

¡Muchas gracias por la atención!

