

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (18/01/2010)

BIVALIRUDINA

Datos del solicitante

Dr. xxx del Servicio de Cardiología solicitan la inclusión de Bivalirudina para el manejo del síndrome coronario agudo.

Datos del medicamento

DCI: BIVALIRUDINA

Grupo terapéutico: B01AE06 INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Forma farmacéutica: VIALES

Composición cuantitativa: 250 mg de Bivalirudina

Vía de administración: INTRAVENOSA DIRECTA (BOLUS)

Presentación comercial:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL envase (+4%IVA)
6503195	ANGIOX®	250 mg	10 viales	Ferrer Farma	4368 €

Farmacología

Mecanismo de acción:

Inhibidor directo de la trombina. Bivalirudina es un anticoagulante que actúa interrumpiendo la cascada de coagulación sanguínea humana, inhibiendo de forma directa y específica la trombina (Factor II activado), bloqueando por tanto todos los efectos de ésta en el proceso de coagulación.

Las trombina es una factor de coagulación básica, que determina la formación de fibrina a partir del fibrinógeno y activa el factor XIII. Todo ello permite a la fibrina la formación de una red tupida que estabiliza el trombo. Igualmente, la trombina es un activador de los factores V y VIII de la coagulación, lo que facilita, a su vez, la formación de cantidades adicionales de trombina, y activa la agregación plaquetaria.

El proceso de unión de la bivalirudina a la trombina es doble, fijándose tanto a la zona catalítica como al lugar de fijación exterior de aniones que se encuentra en la trombina en fase líquida y en la unida al coágulo. La unión tiene un carácter reversible, dado que la propia trombina actúa escindiendo, de forma lenta, a la bivalirudina (concretamente, rompe el enlace Arg3-Pro4 de la bivalirudina).

En términos clínicos, la bivalirudina produce un efecto anticoagulante dependiente de la dosis y de la concentración plasmática, prolongando el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de protrombina (TP) del plasma humano. No parece inducir ninguna respuesta de agregación plaquetaria en pacientes con historial de

síndrome de trombocitopenia o trombosis inducidas por heparina.

Farmacocinética:

- Absorción: La concentración media en estado de equilibrio de la bivalirudina tras una infusión intravenosa constante de 2,5 mg/kg/h es de 12,4 µg/ml.

- Distribución: se distribuye rápidamente entre el plasma y el líquido extracelular. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,1 litro/Kg. La bivalirudina no se une a proteínas plasmáticas (distintas de trombina) ni a glóbulos rojos.

- Metabolismo: como péptido, es probable que se catabolice a sus aminoácidos, con el reciclaje subsiguiente del aminoácido en la reserva corporal de aminoácidos. La bivalirudina es metabolizada por proteasas, incluida la trombina. El metabolito principal derivado de la escisión del enlace Arg3-Pro4 de la secuencia N-terminal por la trombina no es activo debido a la pérdida de afinidad por el lugar activo catalítico de trombina.

- Eliminación: Aproximadamente un 20% de la bivalirudina se excreta inalterada en la orina. La semivida terminal es de 25 ± 12 minutos en pacientes con función renal normal. El aclaramiento correspondiente es de aproximadamente $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- Insuficiencia hepática: No hay estudios. Es muy posible que la farmacocinética no sea alterada ya que la bivalirudina no es metabolizada por enzimas hepáticas como las isoenzimas del citocromo P-450.

- Insuficiencia renal: el aclaramiento sistémico de la bivalirudina disminuye con la velocidad de filtración glomerular. El aclaramiento de la bivalirudina es similar en pacientes con función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve. El aclaramiento se reduce en aproximada-

mente un 20% en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y en un 80% en pacientes dependientes de diálisis.

En pacientes con insuficiencia renal, deben controlarse los parámetros de coagulación (como el TCA).

- Ancianos: Los ajustes de la dosis para este grupo de edad deben basarse en la función renal.

- Sexo: la farmacocinética de la bivalirudina no se afecta por el sexo.

- Peso: la dosis debe ajustarse en función del peso corporal (en mg/kg).

Indicaciones:

- Anticoagulante en pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ICP).

- Isquemia coronaria. Tratamiento junto con ácido acetilsalicílico y clopidogrel del síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST), en pacientes adultos que deban someterse de manera urgente o temprana a una intervención.

Posología:

Intravenosa.

- Adultos/Ancianos: intravenosa en bolo de 0,75 mg/kg de peso corporal, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa a una velocidad de 1,75 mg/kg de peso corporal/hora durante, por lo menos, el tiempo que dure la intervención. Si está clínicamente justificado se puede alargar la infusión hasta un máximo de 4 horas tras la intervención coronaria percutánea.

Se puede utilizar el tiempo de coagulación activada (TCA) para valorar la actividad de la bivalirudina.

El promedio de los valores de TCA 5 minutos después de la dosis en bolo de bivalirudina es de 365 ± 100 segundos. Si el valor de TCA al cabo de 5 minutos es inferior a 225 segundos, debe administrarse una segunda dosis en bolo de 0,3

mg/kg.

A fin de reducir la posibilidad de que se produzcan valores de TCA bajos, el producto reconstituido y diluido debe mezclarse completamente antes de su administración, y la dosis en bolo debe administrarse mediante una embolada intravenosa rápida. Cuando el valor de TCA sea superior a 225 segundos, no se precisará ninguna determinación posterior, siempre que la dosis para infusión de 1,75 mg/kg se administre correctamente.

La vaina arterial se puede extraer 2 horas después de haber interrumpido la infusión de bivalirudina sin necesidad de una determinación posterior del TCA.

- Insuficiencia renal: debe ajustarse la dosis/velocidad de infusión. Deben adoptarse medidas de precaución en ancianos debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. Se recomienda determinar el tiempo de coagulación, como por ejemplo, el TCA. En los pacientes con insuficiencia renal moderada incluidos en el estudio fundamental de fase III (REPLACE-2), los valores de TCA valorados 5 minutos después del bolo de bivalirudina registraron un promedio de 366 +/- 89 segundos. Al final del procedimiento de intervención coronaria percutánea, los valores de TCA de estos pacientes registraron un promedio de 355 +/- 81 segundos.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (velocidad de filtración glomerular de 30-59 ml/min) deben recibir la infusión a velocidad más baja, de 1,4 mg/kg/h. La dosis en bolo debe mantenerse en 0,75 mg/kg.

El TCA debe controlarse 5 minutos después de la dosis en bolo. Si el TCA es inferior a 225 segundos, debe administrarse una segunda dosis en bolo de 0,3 mg/kg y el TCA debe volverse a controlar al cabo de 5 minutos tras la administración de la segunda dosis en bolo. No debe administrarse en pacientes con CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min) y ni a pacientes dependientes de diálisis.

- Insuficiencia hepática: No se necesita ningún ajuste de la dosis. Los estudios farmacocinéticos indican que el metabolismo hepático de la bivalirudina es limitado; por lo tanto, no se ha estudiado específicamente la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes con insuficiencia hepática.

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes menores de 18 años de edad.

- Uso con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: puede utilizarse junto con un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa.

Contraindicaciones:

- Hemorragia: Hemorragia activa o riesgo elevado de hemorragia debido a trastornos de la hemostasia y/o trastornos de la coagulación irreversibles.

- Hipersensibilidad conocida a la bivalirudina o a las hirudinas: se han notificado de forma poco frecuente reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico en estudios clínicos.

- Hipertensión arterial incontrolada grave y endocarditis infecciosa.

- Insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min) y en pacientes dependientes de hemodiálisis.

Precauciones:

- Hemorragia: los pacientes deben someterse a un cuidadoso examen para detectar posibles síntomas y signos de hemorragia durante el tratamiento. Aunque la mayoría de hemorragias asociadas con la bivalirudina se producen en el lugar de punción arterial en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la hemorragia puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento. Una disminución de causa

desconocida del hematocrito, la hemoglobina o la tensión arterial puede indicar hemorragia. Se debe suspender el tratamiento si se observa o se sospecha la existencia de hemorragia. No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina, pero su efecto desaparece rápidamente ($t_{1/2}$ de 35 a 40 minutos).

- Los anticuerpos positivos frente a la bivalirudina derivados del tratamiento son raros y no se han asociado con pruebas clínicas de reacciones alérgicas o anafilácticas. Deben adoptarse medidas de precaución en pacientes tratados previamente con lepirudina que hayan desarrollado anticuerpos frente a dicha sustancia.

- Se ha observado formación de trombo durante los procedimientos de braquiterapia con radiación gamma con este medicamento. Debe utilizarse con precaución durante los procedimientos de braquiterapia con radiación beta.

Interacciones:

Se han realizado estudios de interacciones entre la bivalirudina y antiagregantes plaquetarios como abciximab, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, eptifibatida, ticlopidina o tirofiban, sin haberse encontrado alteraciones de la coagulación.

De igual manera, la bivalirudina se ha administrado a los 30 minutos y a las 8 horas de suspender el tratamiento con heparina y heparinas de bajo peso molecular, respectivamente, sin apreciarse reacciones hemorrágicas.

No obstante, debido a su mecanismo de acción, la asociación de bivalirudina con cualquier fármaco que afecte a la hemostasia podría incrementar el riesgo de hemorragia. Se recomienda, por lo tanto, determinar de forma periódica los parámetros biológicos y clínicos de la hemostasia.

Embarazo:

Categoría B de la FDA. Los estudios en animales no son suficientes respecto a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo del embrión y el feto, el parto o el desarrollo postnatal. No existen datos adecuados sobre el uso de bivalirudina en mujeres embarazadas. Se desconoce el posible riesgo para los humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si la bivalirudina se excreta en la leche materna. Debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

Niños:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes menores de 18 años de edad.

Ancianos:

Las reacciones adversas fueron más frecuentes en pacientes de más de 65 años de edad, Ajustar la dosis de acuerdo al grado de funcionalismo renal (véase posología).

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas siguientes se basan en un estudio clínico de bivalirudina realizado con 6.000 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la mitad de los cuales fueron tratados con bivalirudina, así como de la experiencia adquirida tras la comercialización. Tanto en el grupo de bivalirudina como en el grupo de comparación tratado con heparina, las reacciones adversas fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes de más de 65 años de edad, que en los varones y en pacientes más jóvenes. Aproximadamente un 30% de los pacientes que recibieron bivalirudina experimentaron como mínimo un episodio

adverso, y un 3% experimentaron una reacción adversa al fármaco.

- Sangre y órganos hematopoyéticos: hemorragia, tanto la hemorragia mayor como la menor, fueron significativamente menos frecuentes con bivalirudina que con el grupo de comparación tratado con heparina más inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. La hemorragia mayor ocurrió con más frecuencia en el lugar de punción de la vaina. Con frecuencia menor al 0.1% se observó hemorragia retroperitoneal, gastrointestinal y oídos, nariz o garganta. Trombopenia (0.7%) y anemia (<1%). La mayoría de estos pacientes que tuvieron trombocitopenia recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel de forma concomitante, y 9 de los 20 pacientes también recibieron un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. El tiempo medio hasta el recuento plaquetario más bajo fue de 38 horas. La mortalidad entre estos pacientes fue nula. Muy raros: formación de trombo, incluido trombo con desenlace fatal, hematoma.

- Inmunológico: (0.1-1%): reacción alérgica. (<0.01%): anafilaxia (incluido shock con desenlace fatal).

- Sistema nervioso: (0.1-1%): cefalea.

- Cardiovasculares: (0.1-1%): taquicardia ventricular, angina de pecho, bradicardia, trombosis, hipotensión, anomalía vascular. (<0.01%): formación de trombo, incluido trombo con desenlace fatal.

- Respiratorios: (0.1-1%): disnea.

- Gastrointestinales: (0.1-1%): náuseas, vómitos.

- Piel y del tejido subcutáneo: (0.1-1%): erupciones exantemáticas, urticaria.

- Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: (0.1-1%): lumbalgia.

- Generales y alteraciones en el lugar de administración: (0.1-1%): hemorragia en el lugar de inyección, dolor en el punto de inyección, dolor precordial.

Sobredosis:

- Síntomas: se han publicado casos en los que la administración de hasta 7,5 mg/kg de bivalirudina en un solo bolo no ha producido hemorragia ni otras reacciones adversas asociadas. El TCA alcanzó un nivel máximo de 470 segundos en un paciente.

- Tratamiento: En caso de sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con bivalirudina y debe someterse al paciente a un examen meticuloso para detectar signos de hemorragia.

En caso de hemorragia mayor, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con bivalirudina. No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina; no obstante, ésta se puede eliminar mediante hemodiálisis.

Incompatibilidades:

Los medicamentos siguientes no deben administrarse a través de la misma línea intravenosa que la bivalirudina, ya que pueden provocar la formación de turbidez, la formación de micropartículas o la precipitación: alteplasa, hidrocloreuro de amiodarona, amfotericina B, hidrocloreuro de clorpromazina, diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplasa, estreptoquinasa y hidrocloreuro de vancomicina.

Periodo de validez

- Solución reconstituida concentrada: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8° C.

- Solución diluida: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25° C.

Evaluación de la eficacia

El informe de la FDA se basa en el estudio TMC-BIV-01-03 (REPLACE-2) y C92-304-1/-2 (BAT).

El informe de la EMEA se basa en 3 ensayos clínicos pivotaes: TMC-97-01A/B/C (CACHET), TMC-BIV-00-01 (REPLACE-1) y TMC-BIV-01-03 (REPLACE-2). Todos los ensayos comparan la bivalirudina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa versus heparina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa. Todos los ensayos disponibles comparan bivalirudina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa vs heparina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa.

Estudios Clínicos (EC):

Bivalirudina

Estudio Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT) (Bittl JA 2001): Bivalirudina vs Heparina en angioplastia.

Estudio pivotal publicado en el informe de la FDA. Se trata de un EC, a doble-ciego, randomizado, compara bivalirudina (1 mg/kg en bolus IV, seguido de una PF de 2,5 mg/kg/h durante 4h y una de 0,2 mg/kg/h durante 14-20 h) versus heparina (175 U/kg en bolus IV, seguido de una infusión de 15 U/kg/h durante 18-24 h) en pacientes sometidos a ICP como tratamiento de la angina inestable. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina antes y después de la ICP.

Los resultados mostraron que la bivalirudina reducía significativamente el riesgo de complicaciones isquémicas (porcentaje de pacientes muertos con infarto de miocardio o con RCP a los 90 días: 11,7% bivalirudina vs 20,2% heparina, $p=0,003$; NNT=11,75, IC 95%: 7,3-30,5), y riesgo de hemorragias (porcentaje de pacientes con hemorragia mayor a los 90 días: 2,4% vs 11,8% $p<0,001$; NNT=10,7 IC 95%: 7,7-17,4)

Limitaciones del estudio: Se emplean dosis elevadas de heparina, que podrían falsear los resultados.

Bivalirudina + Inhibidores de la GPIIb/IIIa

Tres estudios en los que se basa el informe de la EMEA.

1- Estudio TMC-9701A (CACHET) (Lincoff AM et al. 2002): Bivalirudina+Abciximab vs Heparina (dosis bajas) + Abciximab.

Se trata de un estudio en fase III, abierto y randomizado en 269 pacientes que comparó bivalirudina combinada con abciximab (0,25 mg/kg en bolus iv, seguido de una perfusión de 0,125 mcg/kg/min durante la intervención y hasta 12 h) frente a heparina a dosis bajas combinada con abciximab en pacientes sometidos a ICP. Se trata de un ensayo clínico en 3 fases secuenciales. La fase A tenía como objetivo evaluar la seguridad de la combinación bivalirudina (1 mg/kg en bolus-2,5 mg/kg/h en perfusión) + abciximab, mientras que en las fases B y C se evalúa la bivalirudina a dosis inferiores (0,5 mg/kg en bolus -1,75 mg/kg/h en perfusión/ 0,75 mg/kg en bolus-1,75 mg/kg/h en perfusión) combinada con abciximab, en caso necesario. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina. Los resultados mostraron que el fármaco fue igual de seguro en la fase A que la heparina a dosis bajas. Los resultados mostraron en todos los grupos un tiempo de coagulación activada (TCA) superior al control con heparina, sin asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. También se mostró una eficacia similar entre bivalirudina + abciximab y bivalirudina asociado a abciximab en caso necesario. Ninguna de las otras variables presentó diferencias estadísticamente

significativas (muerte, infarto de miocardio y revascularización) entre los tratamientos.

Limitaciones del estudio: El tamaño de la muestra no es muy elevado y el análisis por subgrupos lo reduce aún más.

2- Estudio TMC-BIV-00-01 (REPLACE-1) (Lincoff AM et al. 2004): Bivalirudina vs Heparina con un Inhibidor de la GPIIb/IIIa en ambos grupos según criterio del investigador.

Estudio en fase IIIb, abierto, randomizado 1:1, en 1056 pacientes, para comparar la seguridad y eficacia de la bivalirudina (0,75mg/kg en bolus IV antes de la ICP, seguido inmediatamente de una perfusión de 1,75mg/kg/h durante la intervención) frente a heparina no fraccionada (60-70 U/kg en bolus IV) en pacientes sometidos a una ICP. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina. El 90,9% de los pacientes del grupo estudiado y el 88,7% del grupo control fueron tratados con clopidogrel. Según el criterio de l'investigador y de forma no randomizada, todos podían ser tratados de forma concomitante con un inhibidor de la GPIIb/IIIa. En el análisis de intención de tratar, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables (muerte, infarto de miocardio y revascularización). Esta falta de significación, también se mantuvo al estratificar la muestra en función de utilizar o no un inhibidor de la GPIIb/IIIa. Se obtuvo una ligera tendencia de superioridad por parte del fármaco en estudio sobre la heparina, en relación a las variables de isquemia, así como una reducción del riesgo de hemorragia.

Limitaciones del estudio: El análisis por subgrupos produce una pérdida de potencia estadística. Por otro lado no se randomizó la asociación del inhibidor de la GPIIb/IIIa.

3- Estudio TMC-BIV-01-03 (REPLACE-2) (Lincoff AM et al. 2003 y Lincoff AM et al. 2004): Bivalirudina+Inhibidor de la GPIIb/IIIa opcional vs heparina no fraccionada + Inhibidor de la GPIIb/IIIa en ICP.

La descripción del estudio y resultados se incluye en la tabla 1. Este estudio multicéntrico tuvo como objetivo determinar si la bivalirudina (0,75 mg/kg en bolus IV antes de la ICP, seguido de la infusión de 1,75 mg/kg/h durante la intervención), asociado a un inhibidor de la GPIIb/IIIa de forma opcional (en caso de que fuera necesario durante la ICP) podría proteger de los efectos isquémicos y de las complicaciones hemorrágicas de la intervención respecto al tratamiento de heparina a dosis bajas (65 U/kg en bolus IV previo a la ICP) + inhibidor de la GP IIb/IIIa de forma rutinaria. Los fármacos de este grupo utilizados fueron abciximab (0,25 mg/kg en bolus IV + 0,125 µg/kg/min durante 12 h) o eptifibatide (dos bolus de 180 µg/kg + 2 µg/kg/min durante 18 h). Todos los pacientes se trataron con aspirina, y en el grupo de bivalirudina, sólo un 7,2% recibieron un inhibidor de la GPIIb/IIIa.

Los resultados de este estudio se recogen en dos publicaciones diferentes:

REPLACE -2: 30 días post-ICP

Tabla 1

Referencia: Lincoff AM Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. JAMA 2003; 298:853-863.					
Estudio fase IIIb, doble-ciego, randomizado Nº de pacientes: 6.010 Randomización: Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control (2.994/3.008) Criterios de inclusión: Pacientes >21 años sometidos a una ICP con una técnica aprobada Criterios de exclusión: ICP realizada como terapia de reperfusión para infarto de miocardio agudo, hipertensión mal controlada, estenosis de severidad superior al 50% no protegida por un bypass, embarazo, ICP en el mes previo, hemorragia interna activa, cirugía, trauma o hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en 6 meses, hemorragia intracraneal previa, paquetas 100×10^3, insuficiencia renal (creatinina > 353,6 $\mu\text{mol/L}$) o hemodiálisis. Pacientes tratados con warfarina, y heparina no fraccionada (6 horas previas), heparinas de bajo peso molecular (8 horas previas), bivalirudina (24 horas previas), abciximab (7 días previos), eptifibatide o tirofiban (12 horas previas).					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio (a los 30 días post-ICP)	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)= 2.994	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (nº pac)=3.008	RAR Diferencia de Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal % pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente o hemorragia mayor	9,2%	10%	-0,8%	0,32	-
Resultados secundarios de interés % pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente % pacientes muertos % pacientes con infarto de miocardio % pacientes revascularización urgente	7,6% 0,2% 7,0% 1,2%	7,1% 0,4% 6,2% 1,4%	+0,5% -0,2% 0,8% -0,2%	0,40 0,26 0,23 0,44	- - - -
% pacientes con hemorragia mayor	2,4%	4,1%	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	59 (39 a 125)

Los resultados muestran en la variable principal, una no inferioridad de la bivalirudina combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa opcional, respecto a heparina asociada también a este fármaco de forma fija. Aunque se muestra una ligera tendencia a una mayor incidencia de infarto de miocardio en el grupo bivalirudina, esta diferencia puede compensarse con una menor incidencia de hemorragia (2,4% bivaluridina vs 4,1% heparina). REPLACE-2: resultados a largo plazo

Se realiza un análisis estadístico: mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

A los 6 meses no se observan diferencias estadísticamente significativas en la variable de mortalidad, riesgo de infarto de miocardio y revascularización. En la supervivencia al año sí se observa una ligera tendencia a una menor mortalidad en el grupo tratado con bivalirudina, aunque no alcanza significación estadística, pero de mayor significación que la supervivencia a los 30 días.

Limitaciones del estudio: Principalmente, los resultados de supervivencia pueden alterarse porque la población seleccionada es de bajo riesgo trombótico (tabla 1).

Tabla 2

<i>Referencia: Lincoff AM Long-term efficacy of Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with Heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 Randomized trial JAMA 2004; 292:696-703.</i>				
Resultados				
<i>Variable evaluada en el estudio (al los 6 meses post-ICP)</i>	<i>Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)=2.994</i>	<i>Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (nº pac)=3.008</i>	<i>Hazard ratio (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Resultado principal <i>% pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización</i>	18,8%	17,5%	1,08 (0,96 a 1,22)	0,21
Resultados secundarios de interés <i>% pacientes muertos</i>	1,0%	1,4%	0,70 (0,43 a 1,14)	0,15
<i>% pacientes con infarto de miocardio</i>	8,2%	7,4%	1,12 (0,93 a 1,34)	0,24
<i>% pacientes con revascularización urgente</i>	3,5%	3,4%	1,02 (0,78 a 1,35)	0,87
<i>Variable evaluada en el estudio (en un año post-ICP)</i>				
<i>% pacientes muertos</i>	1,9%	2,5%	0,78 (0,55 a 1,11)	0,16

Evaluación de la seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, el efecto adverso más frecuente fue el dolor de espalda. En la tabla 3 se expone la

incidencia comparada de efectos adversos a los 30 días post-administración en el estudio REPLACE-2.

Tabla 3

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)=2.914	Tratamiento control: Heparina + Inhib GP IIb/IIIa N (nº pac)=2.987	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P
% pacientes con:				
- Dolor de espalda	9,2%	8,8%	0,4% (-1,1 a 1,9)	NS
- hipotensión	3,1%	4,0%	-0,9% (-1,8 a 0,1)	NS
- Dolor de cabeza	2,6%	2,8%	-0,2% (-1,0 a 0,6)	NS
- nauseas	19,2%	6,1%	13,1 (11,4 a 14,8)	NS
- dolor	3,4%	2,4%	1,0% (0,1 a 1,8)	NS
- dolor en el punto de inyección	2,7%	2,7%	0,1% (-0,8 a 0,9)	NS
- fiebre	1,0%	0,5%	0,5% (0,0 a 0,9)	NS
- dolor en el tórax	2,3%	2,3%	0,0% (-0,7 a 0,8)	NS
- dolor abdominal	1,0%	0,8%	0,2% (-0,3 a 0,7)	NS
- dolor en pelvis	0,1%	0,1%	-0,1% (-0,2 a 0,1)	NS
- dolor en pecho	5,3%	5,2%	0,1% (-1,0 a 1,2)	NS
- angina de pecho	1,2%	1,2%	0,0% (-0,6 a 0,5)	NS
- bradicardia	1,2%	1,0%	0,2% (-0,4 a 0,7)	NS
- hipertensión	0,9%	0,7%	0,2% (-0,3 a 0,6)	NS
- síncope				

Entre las reacciones adversas, clasificadas en función de la frecuencia, se notificaron hemorragia menor (muy frecuente $\geq 1/10$) y menor (frecuente, $\geq 1/100$ i $<1/10$). El resto fueron poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$):

trombocitopenia, anemia, reacción alérgica, dolor de cabeza, taquicardia ventricular, angina de pecho, bradicardia, trombosis, hipotensión, hemorragia, trastorno o anomalía vascular, náuseas y vómitos, dolor de espalda, hemorragia

en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección y dolor torácico.

En el estudio REPLACE II se definen como objetivos diferentes tipos de complicaciones hemorrágicas en la metodología del ensayo. En la tabla se observa una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo tratado con bivalirudina (2,4%) respecto al grupo control (4,1%) con diferencias estadísticamente

significativas. Si se desglosa la variable hemorragia mayor en diferentes tipos de hemorragia, se observa un predominio de las diferencias significativas en relación a las hemorragias menores; punto de inserción y gastrointestinales. La incidencia de trombocitopenia fue menor entre los pacientes tratados con bivalirudina respecto a los tratados con heparina y abciximab.

Referencia: Estudio TMC-BIV-01-03(REPLACE II)					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (2.914)	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (2.987)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NND (IC 95%)
<i>Resultado principal de seguridad % pacientes con hemorragia mayor</i>	2,4% (2.993)	4,1% (3.008)	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	59 (-125 a -39)
<i>Intracraneal</i>	0,0%	0,1%	-0,1% (-0,1 a 0,1)	>0,99	-
<i>Retroperitoneal</i>	0,2%	0,5%	-0,3 (-0,6 a 0,0)	0,06	-
<i>En punto de inyección</i>	0,8%	2,5%	-1,6 (-2,3 a -1,0)	<0,001	62 (44 a 100)
<i>Gastrointestinal</i>	0,1%	0,6%	-0,5 (-0,8 a -0,2)	0,003	216 (125 a 500)
<i>Genitourinaria</i>	0,0%	0,2%	-0,2 (-0,1 a 0,1)	0,13	-
<i>Relacionada con cirugía cardiaca</i>	0,6%	0,6%	0,0 (-0,4 a 0,4)	0,88	-
<i>Hemorragia menor</i>	13,4 %)	25,7%	-12,3(-14,3 a -10,3)	<0,001	9 (7 a 10)
<i>Criterios de sangrado según TIMI*:</i>					
<i>Hemorragia mayor</i>	0,6 %	0,9%	-0,3 (-0,2 a 0,7)	0,03	-
<i>Hemorragia menor</i>	1,3%	3,0%	-1,7 (-2,5 a 1,0)	<0,001	59 (40 a 100)
<i>Transfusiones</i>	1,7%)	2,5%	-0,8 (-1,6 a -0,1)	0,02	117 (63 a 1.000)
<i>Trombocitopenia:</i>					
<i>Plaquetas < 100 x 10³/μl</i>	0,7%	1,7%	-1,0% (-1,6 a -0,5)	<0,001	101 (66 a 221)
<i>Plaquetas < 50 x 10³/μl</i>	0,3%)	0,7%	-0,4% (-0,1 a 0,0)	0,03	274 (142 a 3804)
<i>*Las hemorragias mayores y menores según la clasificación TIMI son mutuamente excluyentes.</i>					

Evaluación económica

Para el cálculo se ha supuesto un paciente de 70 kg, al que se le administra una perfusión de bivalirudina durante 30 minutos y de abciximab durante 12 horas y el no aprovechamiento del

sobranante del vial. El tratamiento es coste efectivo en los pacientes que precisan terapia combinada de heparina con inhibidores de GP lib/IIIa.

BIVALIRUDINA VS HEPARINA

	BIVALIRUDINA 250 MG VIAL	HEPARINA 5.000 U
Precio unitario (PVL)	436,8 €	0,8 €
Posología	0,75mg/kg bolus + 1,75mg/kg/h	80 U/kg en bolus
Dosis por ICP	52,5+61,3= 113,8 mg	5600 UI
Número de viales	1	2 de 5.000 UI
Coste tratamiento completo	436,8 €	1,6 €
Coste asociado (si se administra Abciximab)	774,8€	774,8€
COSTE TOTAL	623,4 €	79 €

BIVALIRUDINA VS HEPARINA + ABCIXIMAB

	BIVALIRUDINA 250 MG VIAL	HEPARINA 5.000 U	ABCIXIMAB 10 MG VIAL
Precio unitario (PVL)	436,8 €	0,8 €	258,2 €
Posología	0,75mg/kg bolus + 1,75mg/kg/h	65 U/kg en bolus	0,25mg/kg bolus + 0,125µg/kg/min
Dosis por ICP	52,5+61,3= 113,8 mg	4550 UI	17,5+6,3=23,8mg
Número de viales	1	2 de 5.000 UI	3
Coste tratamiento completo	546 €	1,6 €	774,8 €
Coste asociado (si se administra Abciximab)	774,8€	-	-
COSTE TOTAL	623,4 €	776.4 €	

Conclusiones

Actualmente la terapia utilizada en nuestro hospital en pacientes que se van a intervenir de PCI + stent consiste en el tratamiento con Heparina + Abciximab en aquellos pacientes con un riesgo elevado de complicaciones trombóticas.

En pacientes con SCASEST de moderado a alto riesgo, bivalirudina ha mostrado una incidencia similar de eventos isquémicos con una significativa reducción de hemorragias mayores. Su baja variabilidad interpacientes simplifica el tratamiento de la ICP. Se evita la determinación rutinaria de TTPa y permite dosificar por peso. No

induce síndrome de trombocitopenia/trombosis inducidas por heparina.

En pacientes que requieren tratamiento con heparina más abciximab es coste efectivo.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Angiox® (Bivalirudina). Septiembre 2009.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (BOT Plus): descripción general del medicamento de Angiox®.
3. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR: European Public Assessment Report) de Angiox®.
4. Informe Génesis de Bivalirudina del Hospital Virgen del Rocío.
5. Informe Génesis de Bivalirudina del Hospital Vall d'Hebrón.