



UNIVERSIDAD CENTRO OCCIDENTAL "LISANDRO ALVARADO"
CENTRO CARDIOVASCULAR REGIONAL CENTRO OCCIDENTAL
POSTGRADO DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA



Medicina Basada en la Evidencia

Patología Valvular

GRUPO 4

Marlin S. Sánchez R (Ponente)

María C. Herrera M (Relatora)

Miguel Ascencio

Nathaly Briceño

INTERROGANTE

En pacientes portadores de prótesis valvulares (biológica o mecánica), ¿la administración de Inhibidores directos del factor Xa reduce la presencia de eventos trombóticos, en comparación con los Antagonistas de la vitamina K?





American Journal of Cardiovascular Drugs
<https://doi.org/10.1007/s40256-020-00449-3>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Rivaroxabán versus warfarina en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas: ensayo abierto de prueba de concepto, el estudio RIWA

Andre Rodrigues Duraes^{1,2}  · Yasmin de Souza Lima Bitar² · Igor Santos Schonhofen³ ·
Kethyren Santos Oliveira Travassos⁴ · Larissa Vitória Pereira⁵ · Jose Admirço Lima Filho³ · Mansueto Gomes Neto¹ ·
Roque Aras Junior^{1,2} · Leonardo Roever⁶



PRUEBA DE CONCEPTO (POC)

Fases de un ensayo clínico



INTRODUCCION



PVM

AVK

DOACS

EVENTOS
TROMBOEMBOLICOS

Comparar el uso de rivaroxaban versus warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con MHV



METODOLOGIA

DISEÑO

ALEATORIZADO, ABIERTO, UNICENTRICO, POC



POBLACION

JUL 2018

MAR 2020

TC CEREBRAL

ETT

90 DIAS

ALEATORIZACION

1:1

NUMERO PAR
RIVAROXABAN

NUMERO IMPAR
WARFARINA



CRITERIOS DE INCLUSION

- ❖ 18 y 74 años.
- ❖ Implante de válvula bicúspide mitral y/o aortica.
- ❖ Mínimo 3 meses de la operación antes de la aleatorización.





Régimen y seguimiento de las drogas del estudio

Ribaroxaban
15mg VO BID

Warfarina
Ajuste según GPC*

INR < 3

INR
2.5-3.5 FA
2-3 SFA

90 DIAS

VALORES FUERA DEL RT
CONTROL CADA 7 DIAS



RESULTADOS DEL ESTUDIO

EFICACIA

PRIMARIO: combinación de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), infarto cerebral silencioso (SBI) y embolia sistémica (SE).

SECUNDARIO: la combinación de ictus/TIA/SBI/SE y muerte por cualquier causa. Otros: infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis valvular y nuevo trombo intracardiaco.

SEGURIDAD

Sangrado mayor / sangrado clínico relevante no mayor (ISTH / BARC)





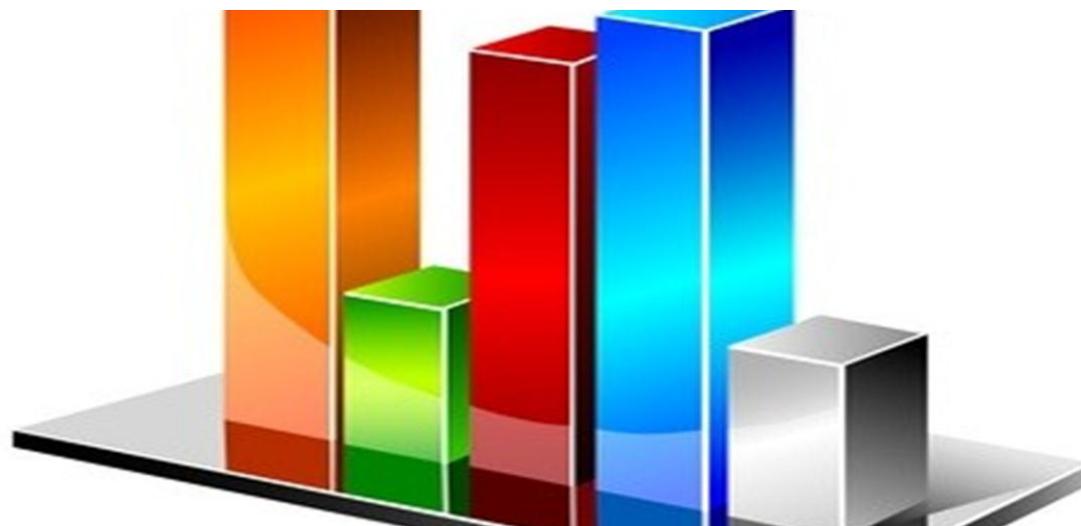
ANALISIS ESTADISTICO

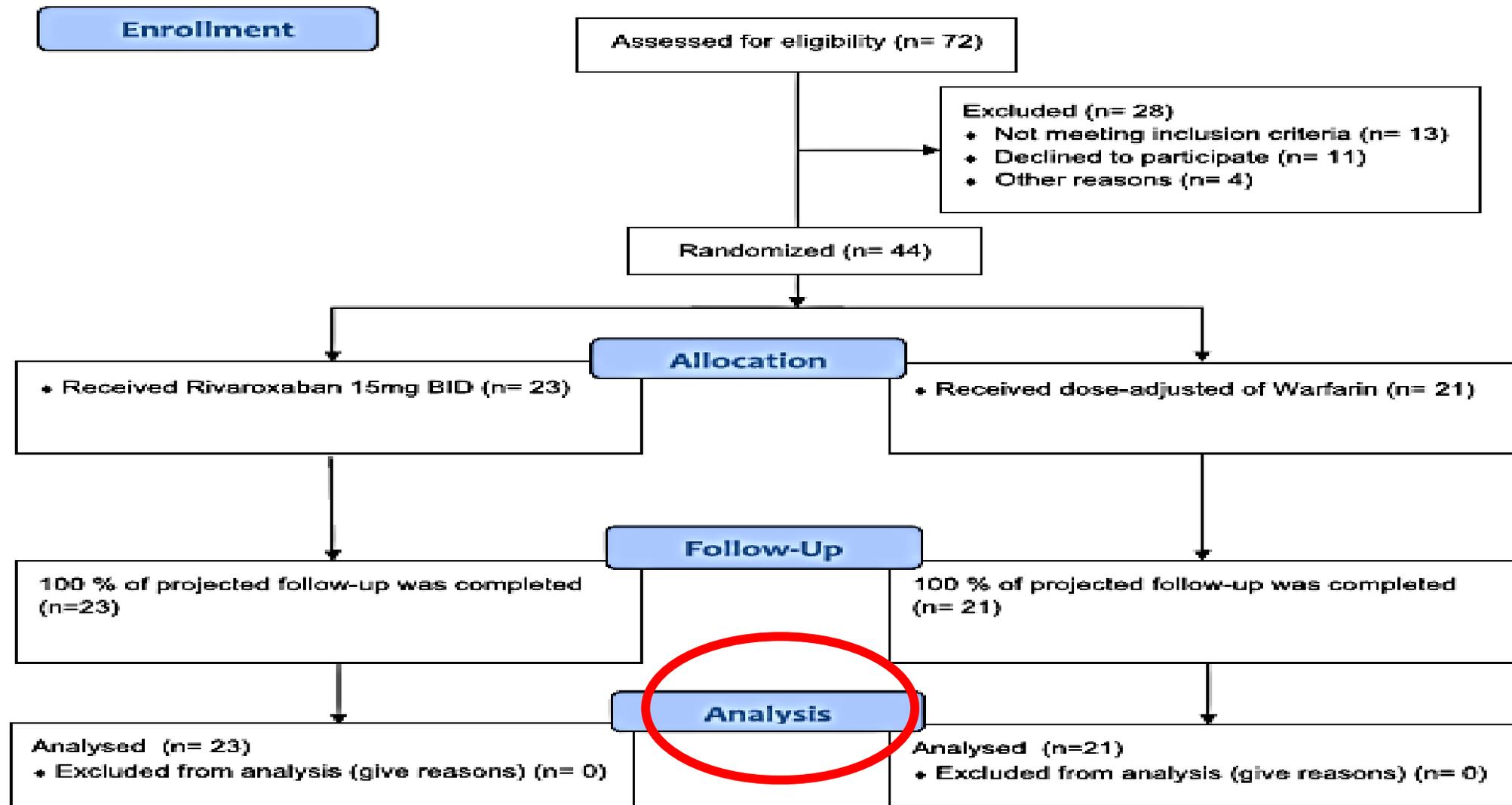
- Principio de intención de tratar, utilizando puntos finales adjudicados ciegamente por un comité de eventos clínicos independiente.
- Se utilizó SPSS 24.0, para realizar el análisis estadístico de los datos recopilados.
- Los datos de referencia se informan como medias y desviaciones estándar para datos continuos y como números y porcentajes para datos categóricos.
- Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para los análisis de eficacia y seguridad
- Se consideró que un valor de P de 0,05 o menos indicaba significación estadística.





RESULTADOS





CONSORT 2010 Flow Diagram. BMI: body mass index; APS: Antiphospholipid Syndrome; AE: aortic stenosis; ASA: acetylsalicylic acid; CT: Computed tomography; TEE: transesophageal echocardiography; BID: twice a day.

Fig. 1 Inscripción, aleatorización y seguimiento (Diagrama de flujo CONSORT 2010)

Characteristic	Rivaroxaban (n = 23)	Warfarin (n = 21)
Female, n (%)	14 (60.9)	13 (61.9)
Age, mean, years	46.57 ± 10.3	42 ± 8.7
BMI, mean, kg/m ²	24.6	27.4
Type of valve-replacement surgery, n (%)		
Isolated mitral	12 (52.2)	14 (66.7)
Isolated aortic	6 (26.1)	2 (9.5)
Mitroaortic	5 (21.7)	5 (23.8)
Medical history		
LVEF, mean, n (%)	58.4 ± 9.9	54.2 ± 13.2
Creatinine clearance, mean, ml/min	104 ± 15.5	102 ± 23.5
Hypertension, n (%)	17 (73.9)	15 (71.4)
Smoking, n (%) ^a	3 (13)	2 (9.5)
Atrial fibrillation, n (%)	7 (30.4)	5 (23.8)
Previous rheumatic fever, n (%)	18 (78.3)	18 (85.7)
Prior stroke/TIA, n (%)	3 (13)	7 (33.3)
Previous minor bleeding, n (%)	7 (30.4)	3 (14.3)
NYHA class I–II, n (%)	22 (95.7)	20 (95.2)
Left atrium, mean, mm	76 ± 31.5	74.4 ± 28.3
HAS-BLED score ^b , mean	1.7 ± 0.9	1.9 ± 1.04
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ^c , mean	2.3 ± 1.1	2.3 ± 1.19

Plus-minus values are means ± SD

No significant differences were noted between the groups

BMI body mass index, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *NYHA* New York Heart Association, *SD* standard deviation, *TIA* transient ischemic attack

^aPrevious or actual

^bHAS-BLED score: Hypertension, abnormal renal/liver function, and stroke; bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, and drugs/alcohol. A score of ≥ 3 suggests increased bleeding risk and warrants some caution and/or regular review

^cCHA₂DS₂-VASc score: Congestive heart failure, hypertension, and age ≥ 75 years; diabetes mellitus and stroke/TIA/thromboembolic event; vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), age 65–74 years, and female sex. This scoring system was developed to predict the annual risk of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Outcome	Rivaroxaban (n = 23)	Warfarin (n = 21)	Relative risk	P value
Primary efficacy outcome: stroke/TIA/SBI or SE	1 (4.3)	3 (14.3)	0.27 (0.02–2.85)	0.25
Ischemic stroke	0	2 (9.5)	0.90 (0.78–1.03)	0.13
TIA	1 (4.3)	0	1.04 (0.95–1.14)	0.33
SBI	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
SE	0	0	NA	NA
Key secondary efficacy outcome: stroke/TIA/SBI/SE and death (any cause)	1 (4.3)	4 (19)	0.19 (0.02–1.89)	0.12
Death from any cause	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
Other secondary outcomes of efficacy ^a				
Myocardial infarction	0	1 (4.8)	0.95 (0.86–1.04)	0.29
Primary safety outcome: ISTH or BARC major bleeding	0	0	NA	NA
Other secondary outcomes of safety				
Minor bleeding ^b	6 (26.1)	6 (28.6)	0.88 (0.23–3.32)	0.85

Values are number (%) unless indicated otherwise

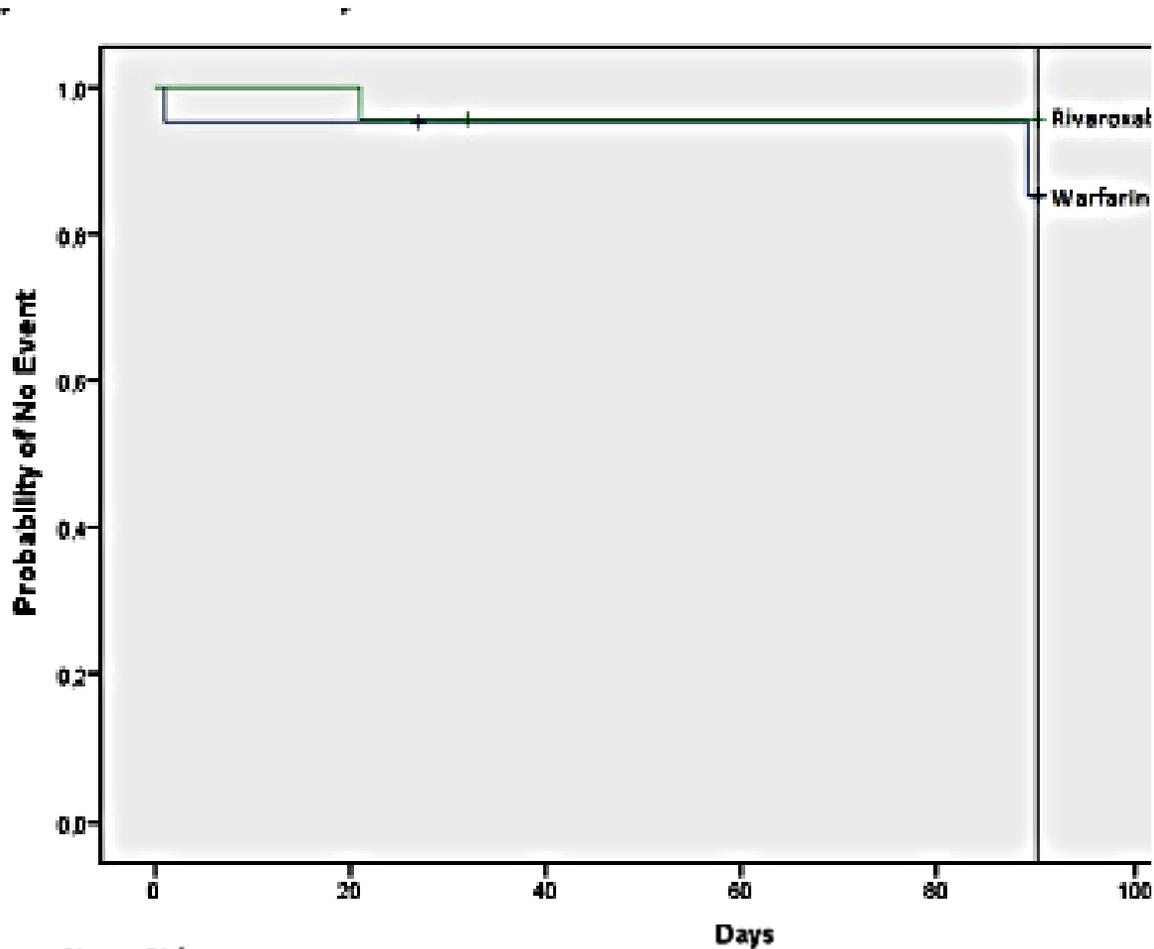
BARC Bleeding Academic Research Consortium, ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis, NA denotes not applicable, SBI silent brain infarction, SE systemic embolism, TIA transient ischemic attack

^aValve thrombosis and new intracardiac thrombus have not been reported in either the rivaroxaban or warfarin groups

^bAccording criteria of Control of Anticoagulation Subcommittee of the ISTH and/or HAS-BLED score and/or BARC score. All patients had minor bleeding (BARC 1)

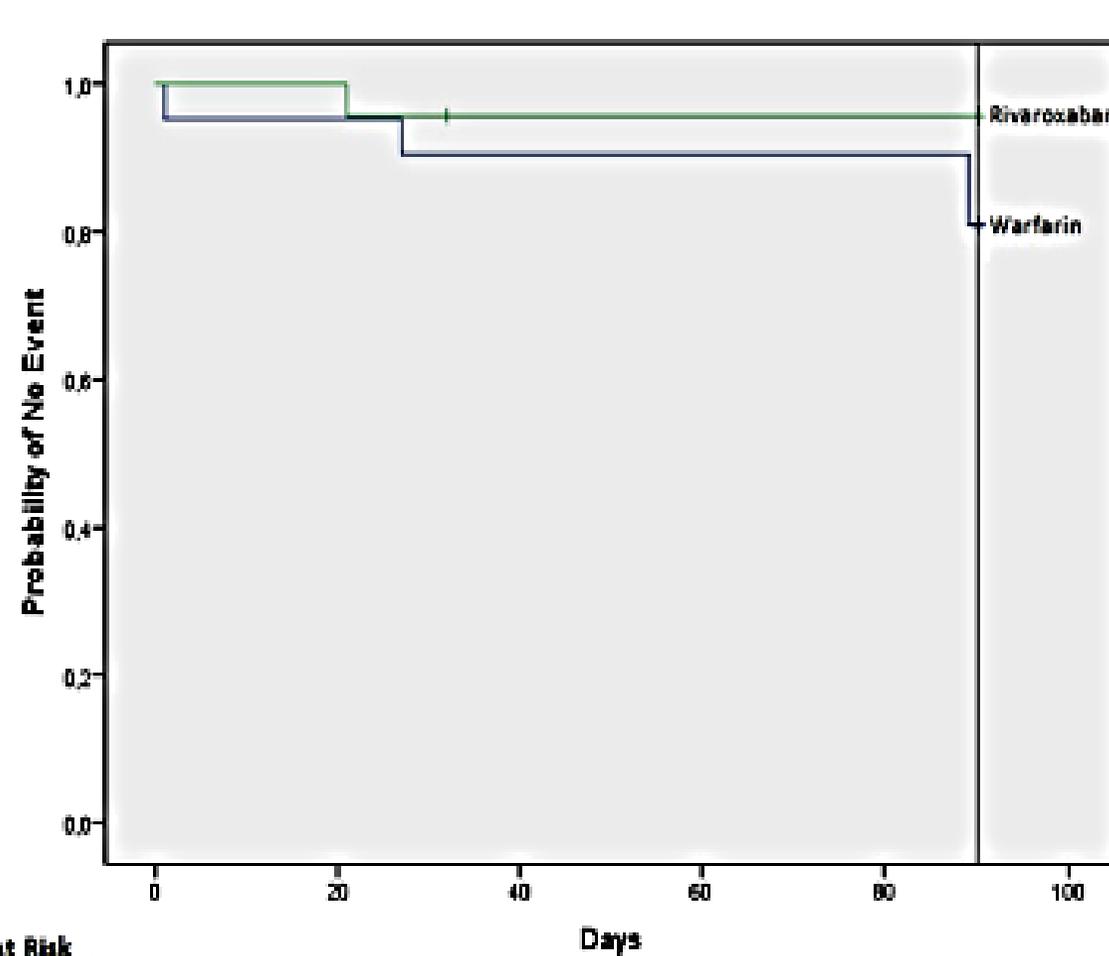
Tabla 2. Resultados de seguridad y eficacia, de acuerdo al tratamiento de grupo

A Resultado Primario: Stroke, ES, AIT, SBI



No. at Risk	Days					
	0	20	40	60	80	100
Rivaroxaban	23	23	22	22	22	22
Warfarin	21	20	20	20	20	18

B Resultado Secundario: Stroke o ES o AIT o SBI o muerte



No. At Risk	Days					
	0	20	40	60	80	100
Rivaroxaban	23	23	22	22	22	22
Warfarin	21	20	19	19	19	17

Fig. 2 Curvas de Kaplan - Meier para los resultados de eficacia primario y secundarios



DISCUSION



- **No hubo diferencia estadística entre los grupos de rivaroxabán y warfarina en ninguno de los resultados evaluados; numéricamente, el grupo de rivaroxabán tuvo una menor proporción de eventos.**
- **Los resultados de este estudio confirman la "prueba de concepto" de que los inhibidores selectivos de FXa pueden ser efectivos para prevenir la formación de coágulos en pacientes con MHV.**
- **A diferencia del estudio RE-ALIGN, seleccionamos solo pacientes con un tiempo postoperatorio ≥ 3 meses, porque en los primeros 90 días se sabe que la incidencia de eventos tromboembólicos es mayor, incluso en pacientes con bioprótesis.**
- **La muestra estaba compuesta por pacientes relativamente jóvenes con bajo riesgo de sangrado.**



Conclusiones

- ❖ **Rivaroxabán 15 mg dos veces al día tuvo eventos tromboembólicos y hemorrágicos similares a la warfarina en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.**
- ❖ **Estos datos confirman la prueba de concepto de los autores y sugieren que un ensayo más grande con un diseño similar no es irrazonable.**



LIMITACIONES



1

Estudio piloto unicentrico

2

Tamaño de la muestra

3

Seguimiento corto

4

MAYOR NUMERO DE PTES CON PROTESIS AORTICA AISLADA EN EL GRUPO DE RIBAROOXABAN

5

MAYOR NUMERO DE PACIENTES CON FA

6

MAYOR NUMERO DE PACIENTES CON RIESGO DE SANGRADO





LISTA DE COTEJO

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)
VALIDEZ: ¿Son válidos los resultados de este estudio terapéutico individual? Si / No / No Aplica

AZAR 1. ¿La asignación de los pacientes fue en forma aleatoria?	✓		
LOS GRUPOS COMPARABLES 2. ¿Eran comparables los grupos de pacientes originados por la asignación aleatoria al inicio del ensayo?	✓		
INTENCIÓN A TRATAR 3. ¿En el análisis todos los pacientes se mantuvieron en su asignación original?	✓		
DOBLE CIEGO 4. ¿El personal del estudio, el personal del equipo de salud y los pacientes eran ciegos respecto al tratamiento?			✓
OTRAS TERAPIAS 5. Aparte del tratamiento objeto del estudio, ¿Todos los pacientes recibieron igual tratamiento o intervención?	✓		
SEGUIMIENTO 6. ¿El seguimiento de los pacientes fue completo (todos los pacientes enrolados llegaron al final del estudio)?			✓
7. ¿El seguimiento de los pacientes fue suficientemente largo (tiempo mínimo estimado para que aparezca el punto final primario estudiado)?			✓
8. ¿Se explica qué pasó con todos los pacientes que entraron en el estudio?			✓



ascardio

CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

IMPORTANCIA: Si los resultados son válidos, ¿también fueron importantes?

Si / No / No Aplica

9. ¿Cuál fue la magnitud del efecto del tratamiento o la intervención? $NNT = 1/RAR * 100$				<input type="checkbox"/>
10. ¿Cuál fue la precisión del efecto del tratamiento o la intervención? IC95%				<input type="checkbox"/>
11. ¿Se cuantificaron los eventos adversos? $NNH = 1/IAR * 100$				<input type="checkbox"/>
12. ¿Cuál fue la precisión de cada evento adverso cuantificado? IC95%				<input type="checkbox"/>

APLICABILIDAD: ¿Son estos resultados válidos e importantes, aplicables a nuestros pacientes?

13. ¿Los pacientes del estudio se parecen a los existentes en mi medio de trabajo?		<input checked="" type="checkbox"/>		
14. ¿Es este tratamiento factible en mi entorno?		<input checked="" type="checkbox"/>		



Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

VALORES Y EXPECTATIVAS: ¿Se satisfacen con el tratamiento y sus consecuencias?

Nota: Si el artículo presenta información sobre las consideraciones de estos aspectos por parte de los autores

15. ¿Se expone con claridad respecto al valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?	✓
16. ¿Se expone respecto a si el paciente está claro sobre el valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?	✓
17. ¿Este tratamiento y sus consecuencias satisfacen esos valores (beneficios) y preferencias?	✓

PRÁCTICA CLÍNICA:

18. En la vida real de práctica clínica, luego del análisis de validez, ¿usted hubiese leído este artículo?	✓
---	---



En pacientes portadores de prótesis valvulares (biológica o mecánica), ¿la administración de Inhibidores directos del factor Xa reduce la presencia de eventos trombóticos, tanto como los Antagonistas de la vitamina K?





Aportes del grupo



- **EL ESTUDIO PRESENTADO SI RESPONDE LA INTERROGANTE, SIN EMBARGO POR LAS CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO NO NOS PERMITE TOMAR DECISIONES CLINICAS.**
- **ESTE ESTUDIO DEBE CONDUCIR E INCENTIVAR EL DESARROLLO DE ENSAYOS CLINICOS CON MAYOR NUMERO DE PACIENTES.**
- **EL RIESGO TROMBOTICO ESTIMADO DE LOS PACIENTES AL INGRESO FUE ALTO, SIN EMBARGO EL PERIODO DE SEGUIMIENTO CORTO PUDIERA SUBESTIMARLO.**

"he intentado mantener el apropiado equilibrio entre el hombre y los instrumentos, entre la experiencia y las estadísticas, entre lo tradicional y lo heterodoxo, entre la medicina junto a la cabecera del enfermo y las pruebas especiales, entre la medicina práctica y la académica; y de esta manera enlazar el pasado con el presente"

Paul Wood

POR SU ATENCION...

MUCHAS GRACIAS

