

Hoja de Evaluación de Nuevos Medicamentos



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

Recomendación Sistema GRADE		
	A favor	En contra
Fuerte	Fuerte a Favor	Fuerte en Contra
Débil	Débil a Favor	Débil en Contra

Dabigatrán [en fibrilación auricular no valvular]

Fecha de evaluación: del 12-julio-2011 al 25-sep-2011

Principio activo DCI: Dabigatrán (ampliación de indicación para fibrilación auricular no valvular)

Marca registrada (Laboratorio): Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)

Fecha autorización ampliación por la EMA: 15-abril-2011 (Procedimiento Centralizado)

Fecha de comercialización: en la fecha final de nuestra evaluación no se había autorizado la comercialización en España por la AEMyPS.

Grupo terapéutico: inhibidores directos de trombina - Código ATC: B01AE07

Coste tratamiento/día según Nomenclátor Digitalis(*)	
	CTD
Acenocumarol titulado para INR 2-3	0,14 €
Warfarina titulada para INR 2-3	0,75 €
Dabigatrán 220 (110 mg/12 h)	5,27 €
Dabigatrán 300 (150 mg/12 h)	?

(*) <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomencladorDI.htm>
(Consultado el 10/09/2011)

Recomendación Sistema GRADE

Paciente de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular no valvular, con o sin ACV o AIT previos(I):

1ª Con buen control del INR (TRT \geq 64,5%) hacemos una **recomendación débil en contra** de utilizar dabigatrán frente a warfarina.

Justificación: Un análisis de subgrupos (validez de evidencia baja) mostró que con TRT \geq 64,5%: a) se pierde el beneficio de DAB 300 vs WARF en [ACV o Embolismo sistémico]; b) se pierde el beneficio de DAB 220 vs WARF en Hemorragia mayor; y c) se pierde el daño añadido de DAB 300 vs WARF en Hemorragia GI mayor.

2ª Si, tras los adecuados intentos para alcanzar un buen control del INR, se fracasa y prevalece el control pobre del INR (TRT < 64,5%) hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar dabigatrán frente a warfarina.

Justificación: 1) En la franja de riesgos graves, DAB 300 ha mostrado un balance equilibrado frente a WARF entre los eventos evitados de ACV totales y los eventos añadidos de Hemorragia GI mayor porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica baja, pero el panel ponderó con un 9 la puntuación de importancia del primero y con un 8 la del segundo. En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida, DAB 300 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de Hemorragia mayor amenazante de la vida y ACV isquémico o inespecífico, si bien estos resultados son de relevancia clínica muy baja y no concluyentes. En la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte, DAB 300 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de ACV fatal o incapacitante, si bien de relevancia clínica muy baja. En la franja de riesgos moderados, DAB 300 ha mostrado un balance equilibrado frente a WARF entre los eventos evitados de Hemorragia menor y los eventos añadidos de Dispepsia porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica alta, pero el panel ponderó con un 6 la puntuación de importancia del primero y con un 5 la del segundo.

2) En la franja de riesgos graves, DAB 220 ha mostrado un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de Hemorragia mayor, si bien con un NNT de relevancia clínica baja. En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida, DAB 220 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de Hemorragia mayor amenazante de la vida, si bien con un NNT de relevancia clínica baja. En

la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte, DAB 220 no ha mostrado diferencia significativa con WARF en ACV fatal o incapacitante ni en Hemorragia mayor fatal. En la franja de riesgos moderados DAB 220 vs WARF ha mostrado un equilibrado balance entre los eventos evitados de Hemorragia menor y los eventos añadidos de Dispepsia porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica alta, pero el panel ponderó con un 6 la importancia del primero y con un 5 la del segundo.

C) En el caso de que por control pobre del INR la elección sea DAB, hacemos una **recomendación débil a favor** de DAB 300 (150 mg/12 h) frente a DAB 220 (110 mg/12 h).

Justificación: En la franja de riesgos graves, DAB 300 presenta un balance equilibrado frente a DAB 220, pues los eventos evitados de ACV totales con el primero son similares a los eventos evitados de Hemorragia GI mayor con el segundo, siendo ambos NNT de relevancia clínica baja, pero el panel ponderó con un 9 la importancia del primero y con un 8 la del segundo. En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida, DAB 300 presenta un balance favorable frente a DAB 220 en los eventos evitados de ACV isquémico o inespecífico, si bien con un NNT de relevancia clínica baja a muy baja. En la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte, DAB 300 presenta un balance favorable frente a DAB 220 en los eventos evitados de ACV fatal o incapacitante, si bien con un resultado de relevancia clínica muy baja y no concluyente. En la franja de riesgos moderados DAB 300 presenta un balance desfavorable frente a DAB 220 en los eventos de Hemorragia menor que evita el segundo, con NNT de relevancia clínica alta.

Inconvenientes. El inconveniente en contra de DAB es el inespecífico y aún no bien establecido procedimiento de reversión de las hemorragias por exceso de anticoagulación. En contra de WARF está la monitorización del INR, afectada por la interacción con fármacos y alimentos.

Costes y coste-efectividad. Aunque los estudios de costes de monitorización y de coste-efectividad no son extrapolables a nuestro país, el panel juzga que para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular y al menos 1 factor de riesgo de ACV con buen control el INR el balance de beneficios, riesgos e inconvenientes de la anticoagulación con DAB comparada con WARF no justifica los costes adicionales.

La ausencia de perfil de seguridad a largo plazo de DAB, y la falta de datos farmacoeconómicos en pacientes con control pobre de INR, no permiten juzgar si el balance de beneficios, riesgos e inconvenientes justifica los costes adicionales.

(I) El estudio RELY reclutó un 80% "sin ACV o AIT previos" y un 20% "con ACV o AIT previos", y un análisis de estos dos subgrupos (calidad de evidencia baja) mostró que el efecto de DAB 220 vs WARF y de DAB 300 vs WARF sobre la cohorte inicial del ensayo se mantenía asimismo en el subgrupo "sin ACV o AIT" y "con ACV o AIT previos".

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACO: anticoagulante oral; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; CV: cardiovascular; DAB: dabigatrán; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; EA: efectos adversos; ECA: estudio aleatorizado controlado; EMA: Agencia Europea de Medicamentos FR: factor/es de riesgo; GI: gastrointestinal; FA: fibrilación auricular; GPC: guía de práctica clínica; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: ratio normalizado internacional; LSN: límite superior de la normalidad; Mort: mortalidad (por todas las causas); NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; NYHA: New York Heart Association, RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; TEP: tromboembolismo pulmonar; TRT: tiempo en rango terapéutico del INR entre 2-3; WARF: warfarina.

NOTA: Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique lo contrario.

I. INTRODUCCIÓN.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA FA.

El estudio ATRIA (2001) mostró una prevalencia de FA del 0,95% para la población de California del Norte mayor de 20 años. Por tramos de edad, la prevalencia asciende desde el 0,1% entre pacientes de 20 a 55 años hasta el 9% en mayores de 80 años (1). Un estudio de menor calidad obtuvo datos similares aunque ligeramente más elevados en España (2). Una cohorte del estudio Framingham seguida 34 años reveló que la FA fue el único factor de riesgo CV que ejerce un efecto independiente de ACV en personas con 80-89 años ($p < 0,01$) (3).

La FA tiene una importante morbilidad, mortalidad y coste económico, debido a la ocurrencia de deterioro hemodinámico y eventos tromboembólicos. El compromiso hemodinámico y alteraciones del ritmo pueden ser sintomáticos y dar lugar a una disminución en la calidad de vida. Sin embargo, la mayor parte de la mortalidad y la discapacidad funcional asociada a la FA se debe a la ocurrencia de un ACV isquémico o embolismo sistémico, para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan los antagonistas de la vitamina K: warfarina (WARF) y acenocumarol. El metaanálisis de Hart y col mostró que, con un INR 2,9 de media, warfarina reduce los ACV totales respecto a placebo. Efectivamente, en los cinco ensayos clínicos en prevención primaria, para la variable **ACV totales** hubo 1,65% de eventos por paciente y año con WARF frente a 4,61% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,40 (0,27-0,60), RAR 2,77% (1,84% a 3,37%) y **NNT 36 (30 a 54)** por año. En el único ensayo clínico en prevención secundaria, para la misma variable, hubo 3,94% de eventos por paciente y año con WARF frente a 12,35% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,38 (0,26-0,56), RAR 7,65% (5,43% a 9,14%) y **NNT 13 (11 a 18)** por año (4). Pero WARF también incrementa el riesgo de hemorragia y es de difícil manejo por las diferencias individuales en su biodisponibilidad (desplazamiento de proteínas plasmáticas, metabolismo y polimorfismo metabólico de las isoenzimas de la CYP P450), lo que precisa una monitorización individualizada para que los beneficios de prevención de ACV isquémico (INR de 2 en adelante, no siendo mejor 3 que 2) compensen los riesgos de hemorragia, especialmente intracraneal (con un fuerte incremento en INR 3,5-4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR 4-4,5). Puestos en relación beneficios y riesgos, su balance más idóneo hoy se ha establecido en un INR entre 2 y 3 para pacientes que no tienen un alto riesgo de hemorragia (5-7).

Nuevos medicamentos buscan mantener (o incluso superar) los mismos beneficios anticoagulantes de los AVK disminuyendo los riesgos de hemorragia y los inconvenientes (monitorización, interacciones, cambios de estilos de vida). Entre los aspirantes está dabigatrán.

II. INDICACIONES AUTORIZADAS.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA adoptó el 15/04/2011 la siguiente nueva indicación para DAB (Pradaxa®): Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo: a) Previo ACV o ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico; b) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$; c) Insuficiencia cardíaca diagnosticada de la clase II o superior de la NYHA; d) Edad ≥ 75 años; o e) Edad ≥ 65 años asociada con uno de las siguientes condiciones: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión (8). La autorización abarca a las dosis DAB 220 (110 mg/12h) y DAB 300 (150 mg/12h).

III. MODO Y/O MECANISMO DE ACCIÓN.

DAB es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. También inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina (9).

IV. SOBRE QUÉ VARIABLES (Y SU IMPORTANCIA) SE PLANTEA LA COMPARACIÓN.

En la siguiente tabla mostramos el perfil de paciente y los resultados en salud que le importan, según estimó el panel. Las definiciones de los ACV y hemorragias son las asumidas en el protocolo del estudio RELY (10).

Perfil: Hombre / mujer de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular no valvular (paroxística, persistente o permanente), con al menos 1 factor de riesgo de ACV [media de puntuación CHADS(2): 2,1 (DE 1,1)]	
VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS	Puntuación de importancia (*)
1° En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal	
Mortalidad por todas las causas	9
2° En las que se evalúa la disminución del riesgo basal	
ACV	9
ACV isquémico o inespecífico	9
ACV hemorrágico	9
ACV incapacitante o fatal	9
3° En las que se evalúa el aumento del riesgo basal	
Hemorragia mayor	8
Hemorragia mayor fatal	9
Hemorragia mayor amenazante de la vida	8
Hemorragia GI mayor	8
EA graves que motivan el abandono del tratamiento	7
Hemorragia menor	6
Dispepsia	5

(* Puntuación 7 - 9: crítico para tomar la decisión; 4 - 6: importante pero no crítico para tomar la decisión; 1 - 3: no importante para tomar la decisión)

V. MEDICAMENTOS COMPARADORES.

Warfarina y acenocumarol.

VI. EFICACIA Y SEGURIDAD.

A) HERRAMIENTAS PARA LOS CÁLCULOS.

Utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.0) de la Colaboración Cochrane (11), eligiendo el RR como estimador y un IC del 95% para el cálculo del dato de cada variable procedente de distintos ensayos clínicos susceptibles de ser metaanalizados. Aplicando el bien establecido riesgo absoluto del grupo control (RA_c) sobre el RR (IC 95%) del metaanálisis, obtenemos el RAR y de ahí el NNT (IC 95%). Para los ensayos individuales, cuando disponemos del HR (IC 95%) y la densidad de eventos del grupo de control, obtenemos el NNT (IC 95%) aplicando Supervivencia en el grupo de intervención es igual a Supervivencia en el grupo de control elevado al HR, es decir $S_i = S_c^{HR}$ (12), y lo expresamos como cálculo por *time to event*. Para el resto, obtenemos el NNT (IC 95%) desde el RAR (IC 95%) calculado por *riesgos acumulados*, y lo expresamos como tal.

B) ESTUDIOS EN LOS QUE NOS HEMOS BASADO.

1° Frente a acenocumarol. Durante la evaluación no dispusimos de ningún estudio.

2° Frente a warfarina. Hemos utilizado los estudios PETRO y RELY.

El PETRO, un estudio aleatorizado controlado (ECA) de búsqueda de dosis, consideró que DAB 300 (150 mg/12 h) era, de entre las dosis estudiadas, la que proporcionó un aceptable perfil de riesgo-beneficio y por consiguiente se eligió para posteriores estudios. La dosis de DAB 220 (110 mg/12 h) no se estudió en el Petro, pero, basándose en estudios no clínicos, consideraron que para producir menos hemorragias que la dosis DAB 300 (150 mg/12 h), y recomendaron que el próximo estudio RELY estudiara ambas dosis frente a WARF (13).

El estudio RELY fue un ECA con 18.113 pacientes, doble ciego para los brazos de DAB 220 (110 mg/12 h) y DAB 300 (150 mg/12 h) y abierto para el brazo de WARF (con ajuste de dosis para INR 2-3), multicéntrico (44 países), con una media de seguimiento de 2 años (IQR 1,14-2,86), cuyo perfil promedio resultó ser: Hombre/Mujer de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular (persistente, paroxística o permanente), con al menos 1 factor de riesgo de ACV [promedio de puntuación CHADS(2): 2,1 (DE 1,1)].

Esperando una incidencia de 1,6% de eventos por año con WARF para la variable primaria compuesta [ACV o Embolismo sistémico], el estudio se diseñó con un nivel de significación 0,025% (1 cola), potencia 84% para

rechazar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC del RR para la variable primaria con DAB vs WARF debía ser menor de 1,46 para mantener por lo menos la mitad del beneficio de WARF sobre placebo, obtenido en el metaanálisis de Hart (4, 10), aunque hubiera debido ser 1,38, según nuestros cálculos y el informe de la FDA (14). Los resultados de la variable principal y demás variables del estudio RELY se muestran en la tabla 2, en la que ofrecemos los HR en *time to event* calculados por los investigadores y los RR, RAR y NNT en 2 años calculados por nosotros en *riesgos acumulados* (15, 16). Podríamos haber ofrecido los cálculos de RAR y NNT en *time to event* a partir del HR, pero al no disponer de los datos crudos no podíamos calcular con exactitud la potencia estadística resultante, dato importante en este caso para conocer cuándo los resultados, aun teniendo una *p* estadísticamente significativa, resultan no concluyentes por tener potencias inferiores o muy inferiores al 80%.

Según la puntuación de nuestro sistema GRADE, el estudio RELY obtuvo una calidad de la evidencia MODERADA, rebaja de la calidad que justificamos por las siguientes razones:

1º Abandonos. Es significativa la diferencia de abandonos de tratamiento en contra de DAB 220 (20,7%) y DAB 300 (21,1%) en relación a WARF (16,6%), lo cual dificulta conocer la verdadera gravedad y magnitud de los efectos adversos añadidos (que fueron mayoritariamente gastrointestinales).

2º Brazo de WARF abierto. El que el grupo de WARF haya sido abierto en el estudio RELY es motivo de rebaja de la calidad, pues no puede descartarse un "sesgo de adjudicación". Efectivamente, los ECA SPORTIF III y V tuvieron un diseño y población de estudio similares, pero el primero fue abierto para WARF, y la FDA solicitó el doble ciego para WARF en el segundo (17-20). Los eventos por año fueron 2,3% con WARF abierto frente al 1,2% con WARF cegado, $p=0,01$, y tales diferencias no podían explicarse a pesar de que en el primero iniciaron el 23,78% con ACV o AIT previos, y 17,75% en el segundo. En el estudio RELY (iniciando el 19,8% con ACV o AIT previos), para esta misma variable [ACV o Embolismo sistémico] el grupo de WARF abierto tuvo 1,71% eventos por año, en la mitad entre los dos anteriores, ninguno de los cuales se encontró diferencia estadísticamente significativa. Estas comparaciones no contribuyen a inferir si el diseño abierto de WARF en el estudio RELY merece rebajar la calidad de la evidencia, pero tampoco a descartarla. Y, efectivamente, la FDA ha sugerido al fabricante un diseño con WARF doble ciego.

3º Calidad en el control del INR. En 2008 Connolly y col del grupo ACTIVE W hicieron un análisis de subgrupos del ECA ACTIVE W, que enfrentaba WARF contra clopidogrel más aspirina, para comprobar el impacto en el efecto en los pacientes distribuidos en los 4 cuartiles del tiempo en rango terapéutico (TRT) del INR 2-3 por centro asistencial, que resultaron ser 44%, 60%, 69% y 78%. Los resultados mostraron para la variable [ACV o Embolismo sistémico o IAM o MortCV] que WARF producía beneficio frente a clopidogrel más aspirina cuando el TRT >65%, RR 0,47 (0,35-0,61), pero no cuando el TRT <65%, RR 1,08 (0,81-1,43) (21).

En el estudio RELY la calidad del control del INR sí ha influido en los resultados, pues con TRT $\geq 64,5\%$ (superiores a la mediana): a) se pierde el beneficio con DAB 300 vs WARF en [ACV o Embolismo sistémico]; b) se pierde el beneficio con DAB 220 vs WARF en Hemorragia mayor; y c) se pierde el daño añadido con DAB 300 vs WARF en Hemorragia GI mayor. La variable Hemorragia intracraneal no se vio afectada por el TRT del INR (22). Este importante defecto constituye la principal limitación del estudio RELY, pues en el [ACV o Embolismo sistémico], Hemorragia mayor y Hemorragia GI mayor, el efecto sobre la cohorte inicial disminuye o se pierde sobre el subgrupo de pacientes con buen control del INR, considerado como TRT $\geq 64,5\%$. Los resultados se muestran en la tabla 3.

C) RESULTADOS EN SALUD.

En la tabla 1 mostramos los resultados en salud que importan a los pacientes, para la que hemos tomado los eventos del RELY y su actualización posterior (15, 16), al no disponer hasta la fecha de otros estudios. Destacamos el RR y la relevancia clínica expresada en términos de NNT, calculados para 2 años por riesgos acumulados.

1º DAB 220 vs WARF.

1. **A favor de DAB 220**, en 2 años, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NNT de relevancia clínica baja en: a) **ACV hemorrágico**, NNT 194 (132 a 406) y potencia resultante 98,1%; b) **Hemorragia mayor**, NNT 81 (48 a 256) y potencia 81,8%; y c) **Hemorragia mayor amenazante de la vida**, NNT 90 (58 a 201) y potencia 94,8%.

2) Con NNT de relevancia clínica alta en **Hemorragia menor**, NNT 17 (13 a 23) y potencia 100,0%.

2. **En contra de DAB 220**, en 2 años, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NND de relevancia clínica baja en **Abandono por efectos adversos graves**, NND 98 (65 a 209).

2) Con NND de relevancia clínica alta en **Dispepsia**, NND 17 (14 a 20).

2º DAB 300 vs WARF.

1. **A favor de DAB 300**, en 2 años, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NNT de relevancia clínica baja en: a) **ACV totales**, NNT 94 (62 a 201) y potencia 96,2%; b) **ACV hemorrágico**, NNT 182 (127 a 351) y potencia 99,3%.

2) Con NNT de relevancia clínica muy baja en: a) **ACV isquémico o inespecífico**, NNT 188 (96 a 6728) y potencia 53,4% (resultado no concluyente); b) **ACV incapacitante**, NNT 156 (91 a 549) y potencia 79,7%; y c) **Hemorragia mayor amenazante de la vida**, NNT 156 (79 a 12025) y potencia 51,81% (resultado no concluyente).

3) Hubo diferencias estadísticamente significativas con NNT de relevancia clínica alta-moderada en **Hemorragia menor**, NNT 38 (23 a 99) y potencia 88,7%.

Tabla 1: Resultados de las variables buscadas en un seguimiento de 2 años, calculados por riesgos acumulados.

Perfil: Hombre / mujer de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular no valvular (paroxística, persistente o permanente), con al menos 1 factor de riesgo de ACV [media de puntuación CHADS(2): 2,1 (DE 1,1)]							
VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS	Punt. de importancia	DAB 220 vs WARF		DAB 300 vs WARF		DAB 220 vs DAB 300	
		RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
1º En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal							
Mortalidad por todas las causas	9	0,92 (0,81–1,04)	149 (61 a –351)	0,89 (0,79–1,01)	114 (55 a –1411)	1,03 (0,91–1,17)	–485 (138 a –88)
2º En las que se evalúa la disminución del riesgo basal							
ACV	9	0,93 (0,75–1,14)	436 (120 a –263)	0,65 (0,52–0,82)	94 (62 a 201)	1,42 (1,13–1,78)	–120 (–72 a –357)
ACV isquémico o inespecífico	9	1,12 (0,90–1,40)	–350 (361 a –118)	0,77 (0,61–0,99)	188 (96 a 6728)	1,45 (1,14–1,84)	–122 (–74 a –354)
ACV hemorrágico	9	0,31 (0,17–0,57)	194 (132 a 406)	0,26 (0,14–0,50)	182 (127 a 351)	1,18 (0,55–2,55)	–2837 (697 a –476)
ACV incapacitante o fatal	9	0,95 (0,74–1,23)	1026 (170 a –253)	0,67 (0,51–0,89)	156 (91 a 549)	1,41 (1,06–1,88)	–183 (–101 a –1091)
3º En las que se evalúa el aumento del riesgo basal							
Hemorragia mayor	8	0,81 (0,71–0,93)	77 (46 a 231)	0,94 (0,82–1,07)	236 (76 a –211)	0,87 (0,75–1,00)	114 (58 a 4126)
Hemorragia mayor fatal	9	0,58 (0,34–0,99)	393 (199 a –22719)	0,72 (0,44–1,19)	596 (234 a –1009)	0,80 (0,45–1,42)	1155 (317 a –684)
Hemorragia mayor amenazante de la vida	8	0,68 (0,56–0,84)	90 (58 a 201)	0,82 (0,67–1,00)	156 (79 a 12025)	0,84 (0,67–1,04)	213 (96 a –938)
Hemorragia GI mayor	8	1,11 (0,87–1,42)	–458 (335 a –136)	1,50 (1,20, 1,89)	–100 (–64 a –227)	0,74 (0,59–0,92)	128 (74 a 473)
EA graves que motivan el abandono del	7	1,55 (1,22–1,98)	–98 (–65 a –209)	1,57 (1,23–2,00)	–101 (–66 a –220)	0,99 (0,80–1,23)	4511 (165 a –178)
Hemorragia menor	6	0,81 (0,77–0,86)	17 (13 a 23)	0,92 (0,87–0,97)	38 (23 a 99)	0,89 (0,84–0,94)	30 (20 a 56)
Dispepsia	5	2,03 (1,80–2,30)	–17 (–14 a –20)	1,96 (1,73–2,22)	–18 (–15 a –22)	1,04 (0,94–1,15)	–232 (–64 a 141)

3. **En contra de DAB 300**, en 2 años, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NNT de relevancia clínica baja en: a) **Hemorragia GI mayor, NND 100 (64 a 227)** y potencia 94,3%; y b) **Abandono por efectos adversos graves, NND 101 (66 a 220)**.

2) Con NNT de relevancia clínica alta en **Dispepsia, NND 18 (15 a 22)**.

3° DAB 220 vs DAB 300.

1. **A favor de DAB 220**, en 2 años, calculado por riesgos acumulados, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NNT de relevancia clínica muy baja en las variables: a) **Hemorragia mayor, NNT 114 (58 a 4126)** y potencia 52,2% (resultado no concluyente), y b) **Hemorragia GI mayor, NNT: 128 (74 a 473)** y potencia 77,0%.

2) Con NNT de relevancia clínica alta en **Hemorragia menor, NNT 30 (20 a 56)** y potencia 98,5%.

2. **En contra de DAB 220**, en 2 años, calculado por riesgos acumulados, hubo diferencias estadísticamente significativas:

1) Con NNT de relevancia clínica baja a muy baja en **ACV totales, NND 120 (72 a 357)** y potencia 84,6%, que lo es a expensas de los **ACV isquémico o inespecífico, NND 122 (74 a 354)** y potencia 85,8%, lo que también sucede con **ACV fatal o incapacitante, NND 183 (101 a 1091)** y potencia 66,7% (resultado no concluyente).

D) ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Un análisis de subgrupos, desdoblado la cohorte inicial del RELY en los que iniciaron el estudio con "ACV o AIT previos" y o los que no, y mostró que el efecto de DAB 220 vs WARF y DAB 300 vs WARF sobre la cohorte inicial del RELY se mantiene en prevención primaria y en prevención secundaria (23).

Otro análisis de subgrupos, desdoblado la cohorte inicial del estudio RELY en mayores y menores de 75 años, reveló que el efecto de DAB 220 vs WARF y DAB 300 vs WARF sobre la cohorte inicial del RELY se mantuvo en **[ACV o Embolismo sistémico]** en mayores y menores de 75 años. En **Hemorragia mayor** no hubo diferencias entre DAB y WARF en mayores de 75 años, mientras que sí hubo beneficio estadísticamente significativo a favor de DAB en menores de 75 años, si bien de relevancia clínica moderada con DAB 220 y baja con DAB 300, en términos de NNT. Sin embargo no hubo beneficio en mayores de 75 años con ninguna de las dos dosis. En los mayores de 75 años los eventos de **Hemorragia mayor** fueron 8,68% con DAB 200 y 9,98% con DAB 300, pero la diferencia no alcanzó significación estadística, siendo la potencia del 33%. La evidencia además de no concluyente, no permite recomendar la dosis de 220 frente a la de 300 en mayores de 75 años con el fin de disminuir el riesgo de **Hemorragia mayor** (14, 24). Mostramos los resultados en la tabla 4.

Un tercer análisis de subgrupos, desdoblado la cohorte inicial del estudio RELY en los que iniciaban por primera vez el tratamiento con AVK (AVK naive) y los que habían estado previamente en tratamiento con AVK (AVK experimentados), encontró que el TRT fue el 67-68% en AVK experimentados frente al 61-62% en AVK naive. El **abandono permanente de la medicación** fue 18,8% en VKA naive frente al 4,2% en VKA experimentados, RR 1,32 (1,18-1,49), **NND 22 (15 a 37)**. En cuanto a resultados en salud no hubo ninguna interacción (influencia) en las **variables de eficacia y de seguridad**, es decir que el efecto en la cohorte inicial se mantuvo en ambos subgrupos (25).

E) MÁS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE RESULTADOS EN SALUD Y VARIABLES INTERMEDIAS (DE LABORATORIO).

1° Función hepática en la fase 3 de los ensayos clínicos.

Tras 16 meses de seguimiento en el estudio SPORTIF III hubo un 6% frente al 1% de pacientes con GPT > 3 LSN en los grupos de ximelagatrán y WARF respectivamente, siendo > 5 LSN en el 3,4% de los pacientes con ximelagatrán (19). Tras 20 meses en el SPORTIF V hubo un 6% frente al 0,8% de pacientes con GPT > 3 LSN en los grupos de ximelagatrán y WARF, asociándose un caso de hepatotoxicidad grave con ximelagatrán (20). Los tres casos asociados con hepatotoxicidad en el estudio EXTEND, motivaron la suspensión del fármaco (26).

En el estudio RELY, tras 2 años de seguimiento, los signos de función hepática: 1) **GOT y GPT > 3 LSN** fueron similares en los tres grupos: 2,1% con DAB 220, 1,9% con DAB 300 y 2,2% con WARF; y 2) **GOT y GPT >**

3 LSN y además bilirrubina > 2 LSN fueron similares en los tres grupos: 0,5%, 0,6% y 0,5% respectivamente. Los trastornos hepatobiliares graves en 2 años fueron 0,5%, 0,6% y 0,5% respectivamente, y los no graves: 1,7%, 1,8% y 1,9%.

2° Función hepática en la fase 4 de postcomercialización.

El 17 de agosto de 2011 el Ministerio de Sanidad de Japón emitió una nota de seguridad por haberse encontrado asociación entre DAB y 81 efectos adversos graves y 5 muertes, desde el lanzamiento del fármaco en enero de 2011, habiéndose tratado 64.000 personas en el país. La nota añadía que no puede descartarse completamente DAB como causa de la muerte de los 5 pacientes, uno de los cuales tenía insuficiencia renal (en la que está contraindicado) y cuatro eran mayores de 80 años (27).

3° Reversión de la hemorragia en caso de exceso de anticoagulación.

Los AVK tienen como antídoto la vitamina K, pero DAB no lo tiene. El manejo del exceso de anticoagulación con los AVK se apoya en el aplazamiento de la dosis y/o tratamiento con vitamina K oral o intravenosa. Y con DAB, en el aplazamiento y en medidas inespecíficas de emergencias más o menos energéticas.

Las recomendaciones generales de la 8ª edición de la GPC del American College of Chest Physicians para el manejo de INR elevados o hemorragia en pacientes tratados con AVK son las siguientes:

1. INR 5 a 9, sin hemorragia significativa: 1) Aplazar la dosis de AVK y tratar con vitamina K1 (1-1,25 mg oral); y 2) monitorizar el INR el siguiente día y tratar con vitamina K1 si es necesario.

2. INR > 9, sin hemorragia significativa: 1) Aplazar la dosis de AVK y tratar con vitamina K1 (1-10 mg oral); 2) monitorizar el INR el siguiente día y tratar con vitamina K1 si es necesario; y 3) reanudar terapia en la menor dosis cuando se alcance el INR terapéutico.

3. Hemorragia grave con cualquier elevación del INR: 1) Mantener la terapia con AVK y suplementar con complejo de concentrado de protrombina; 2) tratar con vitamina K1 (10 mg en infusión intravenosa lenta); y 3) la vitamina K1 puede repetirse cada 12 horas (28).

Por parte de DAB, una monitorización sensible de su actividad anticoagulante es el tiempo de trombina (TT), que valora el último paso de la coagulación, transformación del fibrinógeno en fibrina, pero no está rutinariamente disponible y su lugar sería para emergencias, y además no está internamente estandarizado ni es reproducible entre distintos laboratorios. El tiempo de coagulación con ecarina parece ser el más sensible pero es de difícil disponibilidad, el método aún no está estandarizado y los datos clínicos son hasta el momento limitados. También puede usarse el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fácilmente disponible para emergencias, pero es poco sensible en caso de sobredosificación. El tiempo de protrombina (INR) es menos sensible que los anteriores y no puede ser recomendado.

La actividad anticoagulante de DAB revierte tras la discontinuación del fármaco según una vida media de 12-14 horas, pero no hay un antídoto específico para antagonizar el efecto de DAB. En casos de sobredosis con DAB, pueden ser considerados el lavado de estómago con carbón activado si se administra poco después de la ingestión (en 1-2 h) o la diálisis. La eliminación de DAB con la hemodiálisis ha demostrado reducir eficazmente los niveles circulantes en plasma en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Cuando hay hemorragias amenazantes de la vida y las medidas convencionales han fracasado, podrían contemplarse el uso de Factor VII activado, concentrado de complejo protrombínico, complejo protrombínico activado o filtración del plasma con carbón activado (29), pero estas medidas están basadas en pocos datos preclínicos y casos anecdóticos. Un reciente ECA farmacodinámico, doble ciego, con sujetos sanos, mostró que el complejo protrombínico fue ineficaz para revertir los parámetros de coagulación prolongados por el DAB, aunque sí por rivaroxabán (30). De este modo, hasta la fecha para DAB se carece de terapias antagonistas alternativas que puedan ser eficaces.

F) PRECAUCIONES/ CONTRAINDICACIONES.

DAB está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); hemorragia activa clínicamente significativa; lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia; alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia; insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia; y tratamiento concomitante con ketonconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol y tracrolimus (8). Las precauciones e interacciones aparecen conocidas hasta hoy en la ficha técnica (31).

Dabigatrán

VII. DISCUSIÓN.

DAB es el segundo de una serie de antitrombóticos, iniciada por el ya retirado ximelagatrán, que pretenden ser no inferiores, e incluso superiores, a WARF en fibrilación auricular. Warfarina tiene un balance de beneficios y riesgos que justifican los inconvenientes y los costes, bien establecido a lo largo de más de 30 años. Dabigatrán cuenta con el estudio RELY como único ensayo pivotal, con 2 años de duración. A la espera de que se establezca el perfil de riesgos poco frecuentes en la comunidad (fase IV, de farmacovigilancia), podemos resumir el balance de beneficios, riesgos, inconvenientes y costes así:

DAB 220 frente a WARF: En la franja de riesgos graves, DAB 220 ha mostrado un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de **Hemorragia mayor**, si bien con un NNT de relevancia clínica baja. En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida, DAB 220 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de **Hemorragia mayor amenazante de la vida**, si bien con un NNT de relevancia clínica baja. En la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte, DAB 220 no ha mostrado diferencia significativa con WARF en ACV fatal o incapacitante ni en Hemorragia mayor fatal. En la franja de riesgos moderados DAB 220 vs WARF ha mostrado un equilibrado balance entre los eventos evitados de **Hemorragia menor** y los eventos añadidos de **Dispepsia** porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica alta, pero el panel ponderó con un 6 la importancia del primero y con un 5 la del segundo.

Los investigadores diseñaron una **Variable compuesta de beneficio neto**, que se reunía a: [ACV, Embolismo sistémico, TEP, IAM, Muerte o Hemorragia mayor], en la que al comparar DAB 220 frente a WARF no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

DAB 300 frente a WARF: En la franja de riesgos graves, DAB 300 ha mostrado un balance equilibrado frente a WARF entre los eventos evitados de **ACV totales** y los eventos añadidos de **Hemorragia GI mayor** porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica baja, pero el panel ponderó con un 9 la puntuación de importancia del primero y con un 8 la del segundo. **En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida**, DAB 300 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de **Hemorragia mayor amenazante de la vida** y **ACV isquémico o inespecífico**, si bien estos resultados son de relevancia clínica muy baja y no concluyentes. **En la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte**, DAB 300 presenta un balance favorable frente a WARF en los eventos evitados de **ACV fatal o incapacitante**, si bien de relevancia clínica muy baja. **En la franja de riesgos moderados**, DAB 300 ha mostrado un balance equilibrado frente a WARF entre los eventos evitados de **Hemorragia menor** y los eventos añadidos de **Dispepsia** porque el NNT y NND son similares, y ambos de relevancia clínica alta, pero el panel ponderó con un 6 la puntuación de importancia del primero y con un 5 la del segundo.

En cuanto a la **Variable compuesta de beneficio neto**, al comparar DAB 300 frente a WARF hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del primero pero con una relevancia clínica muy baja, en virtud de su **NNT 79 (40 a 5153)** y potencia 51,4% (resultado no concluyente).

DAB 220 vs DAB 300: En la franja de riesgos graves, DAB 300 presenta un balance equilibrado frente a DAB 220, pues los eventos evitados de **ACV totales** con el primero son similares a los eventos evitados de **Hemorragia GI mayor** con el segundo, siendo ambos NNT de relevancia clínica baja, pero el panel ponderó con un 9 la importancia del primero y con un 8 la del segundo. **En la franja de riesgos graves amenazantes de la vida**, DAB 300 presenta un balance favorable frente a DAB 220 en los eventos evitados de **ACV isquémico o inespecífico**, si bien con un NNT de relevancia clínica baja a muy baja. **En la franja de riesgos graves con incapacidad o muerte**, DAB 300 presenta un favorable balance frente a DAB 220 en los eventos evitados de **ACV fatal o incapacitante**, si bien con un resultado de relevancia clínica muy baja y no conclusivo. **En la franja de riesgos moderados** DAB 300 presenta un balance desfavorable frente a DAB 220 en los eventos de **Hemorragia menor** que evita el segundo, con NNT de relevancia clínica alta.

En cuanto a la **Variable compuesta de beneficio neto**, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Ahora bien, tras un análisis de subgrupos, se observó que la calidad del control del INR sí ha influido en los resultados del estudio RELY, pues en el [ACV o Embolismo sistémico], **Hemorragia mayor** y **Hemorragia GI**

mayor, el efecto sobre la cohorte inicial disminuye o se pierde sobre el subgrupo de pacientes con buen control del INR, considerado como TRT \geq 64,5%.

Asimismo, tras otro análisis de subgrupos por tramos de edad, observamos que el efecto de DAB 220 vs WARF y DAB 300 vs WARF sobre la cohorte inicial del RELY se mantuvo en [ACV o Embolismo sistémico] en mayores y menores de 75 años. En **Hemorragia mayor** no hubo diferencias entre DAB y WARF en mayores de 75 años, mientras que sí hubo beneficio estadísticamente significativo a favor de DAB en menores de 75 años, si bien de relevancia clínica moderada con DAB 220 y baja con DAB 300, en términos de NNT. Sin embargo no hubo más beneficio en mayores de 75 años con ninguna de las dos dosis (24).

El inconveniente en contra de DAB es el inespecífico y aún no bien establecido procedimiento de reversión de las hemorragias por exceso de anticoagulación. En contra de WARF está la monitorización del INR, afectada por la interacción con fármacos y alimentos. En este sentido, Pengo y col publicaron un estudio retrospectivo del TRT en cinco países. Los autores concluyeron que el TRT fue más extenso en las clínicas de anticoagulación (69,5% para Italia y 64,9% para España) respecto a la práctica rutinaria de AP en la comunidad (58,1%, 62,8% y 59,3% para USA, Canadá y Francia respectivamente) (32). No tenemos datos del TRT promedio en la práctica rutinaria de atención primaria en España.

Para establecer los costes, es preciso añadir los derivados del programa de monitorización del INR a los del fármaco. En 2006 Menzin y col publicaron un estudio prospectivo de 1 año de seguimiento con una muestra aleatoria de 600 pacientes con FA no valvular, tratados con WARF, pertenecientes a 3 clínicas de anticoagulación en áreas metropolitanas de USA (con 3 planes de salud propios). La media de TRT (INR 2-3) fue del 62% y los costes medios de la monitorización fueron 155, 163 y 243 euros por paciente y año respectivamente, cambiando 1 euro por 1,4 dólares (33).

Profundizando aún más, en 2011 Freman y col publicaron un estudio de coste-efectividad para medir el coste de cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) con WARF, DAB 220 y DAB 300 en fibrilación auricular. Crearon un modelo para 35 años (desde los 65 a los 100 años), tomando los datos clínicos del estudio RELY (que tuvo una mediana de seguimiento de 2 años), y una adecuada encuesta de la utilidad y los costes en el Reino Unido en 2007. Los autores obtuvieron 10,28, 10,70 y 10,84 AVAC para WARF, DAB 220 y DAB 300 respectivamente. Los costes totales de asistencia sanitaria e importe de los medicamentos que los autores obtuvieron por paciente fueron 99.440 €, 114.290 € y 116.943 € para WARF, DAB 220 y DAB 300, de modo que la coste-efectividad incrementada respecto a WARF fue de 35.576 €/AVAC para DAB 220 y 31.508 €/AVAC para DAB 300 (34). Ahora bien, los costes de la asistencia sanitaria de atención primaria y hospitalaria son los del Reino Unido en 2007, por lo que no pueden extrapolarse a España.

VIII. LUGAR EN TERAPÉUTICA.

Warfarina es la primera opción farmacoterapéutica para la prevención de ACV (isquémicos menos hemorrágicos) en pacientes con FA no valvular, incluso en mayores de 75 años (35), situándose hasta ahora la aspirina como segunda opción para los que no puedan o no deban utilizar warfarina.

El recientemente validado esquema CHA(2)DS(2)-VASc ha mostrado el mejor valor de estadístico C frente al CHADS(2) y demás esquemas acreditados, lo que se traduce en mejor fiabilidad situar a los pacientes con FA no valvular en su estrato de **riesgo de ACV en 1 año**, según la siguiente puntuación: 0 = riesgo bajo; 1 = riesgo intermedio; 2 a 9 = riesgo alto. La orientación inicial para la toma de decisiones para la mayoría de los pacientes bien informados puede ser la siguiente: pacientes con riesgo alto (puntuación \geq 2), anticoagulación con AVK; pacientes con riesgo bajo (puntuación 0), antiagregación con aspirina o nada; pacientes con riesgo intermedio (puntuación 1), aspirina o AVK (36, 37).

Por su parte el recientemente validado esquema HAS-BLED ha mostrado el mejor valor de estadístico C [0,66 (0,61-0,70)] frente los esquemas acreditados, lo que se traduce en mejor fiabilidad situar a los pacientes con FA no valvular tratados con warfarina o aspirina en su estrato de riesgo de **Hemorragia mayor en 1 año**, refiriéndose a hemorragia intracraneal, hospitalización por hemorragia, disminución de hemoglobina de 2g/100 ml y/o transfusión. El HAS-BLED estratifica a los pacientes con la siguiente puntuación: 0 = bajo riesgo; 2 a 3 = riesgo intermedio; 3 a 9 = riesgo alto (38, 39). Parece razonable utilizar esta puntuación para evaluar la probabilidad de hemorragia mayor en pacientes con FA, por lo que se recomienda vigilar de una forma más estrecha a los pacientes de alto riesgo

(puntuación ≥ 3) que utilicen warfarina o aspirina. Hay otro esquema, el ATRIA, que es similar al anterior, pero basado en sólo 5 factores de riesgo: anemia, enfermedad renal grave, edad 75 años, diagnóstico previo de hemorragia y diagnóstico de hipertensión. El esquema ATRIA también obtuvo el mejor estadístico C [0,69 (0,66-0,71)] en la validación frente a sus comparadores, sin que entre éstos estuviera el HAS-BLED (40).

Los esquemas de predicción de ACV y Hemorragia mayor no ofrecen un resultado seguro sino la probabilidad de que suceda, técnicamente elaborada con una cohorte de inicio y validada con otra u otras. El estadístico C representa la probabilidad de discriminación entre verdaderos y falsos positivos. Es importante destacar que estos esquemas son herramientas para la toma de decisiones compartidas con los pacientes en los que se la anticoagulación oral, para que médico y paciente discutan los pros y contras, ponderando el riesgo evitable de ACV, el riesgo que se añade de complicaciones hemorrágicas, la capacidad de mantener ajustada la

anticoagulación crónica y los valores y preferencias del paciente. En algunos pacientes, por ejemplo, las mujeres de 65 años sin factores de riesgo (es decir, una puntuación CHA2DS2-VASc de 1) pueden considerar la aspirina en lugar de tratamiento con AVK (41).

Un equipo de trabajo de la Agencia de Tecnologías Sanitarias de Andalucía publicó una útil y práctica herramienta de ayuda a la toma de decisiones compartidas con pacientes diagnosticados de una fibrilación auricular no valvular (42), si bien necesita ser actualizada en los esquemas de predicción de riesgos de ACV y Hemorragia mayor.

Para los pacientes con FA no valvular susceptibles de anticoagulación, la 8ª edición de la GPC del American College of Chest Physicians recomienda iniciar la anticoagulación oral con dosis entre 5 mg y 10 mg de WARF oral los primeros 1 ó 2 días en la mayoría de los individuos, y con una dosis menor de 5 mg en ancianos y subgrupos de pacientes debilitados o malnutridos, con los subsiguientes ajustes en todos los casos de la dosificación con el objetivo de un INR 2-3 (43).

BIBLIOGRAFÍA.

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J. Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
- Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117(5):493-9.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-52.
- European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) for Pradaxa (dabigatran etexilate). 15/04/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf [Consultado 10/09/11]
- European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Pradaxa, International Nonproprietary Name: dabigatran etexilate. Procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G. 23/08/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf [Consultado 10/09/11]
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157(5):805-10, 810.e1-2.
- RevMan versión 5.0. Centro Cochrane Iberoamericano. URL: <http://cochrane.es/?q=es/node/269>
- Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319:1492-5
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100(9):1419-26.
- US Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran) Medical Review, NDA 22-512. Sep 2010. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf> [Consultado 10/09/11]
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S on behalf of the RELY Study Group. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
- Dabigatran for atrial fibrillation. Why we can not rely on RE-LY. Therapeutics Initiative. Therapeutics Letter issue 80, January-march 2011. Disponible en URL: <http://www.ti.ubc.ca/letter80> [Consultado 10/09/11]
- Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J* 2009;30(21):2554-5. Epub 2009 Sep 21.
- Olsson SB and Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigator. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(6):690-8.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029-37.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. - Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745):975-83.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-63.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122(22):2246-53.
- Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, Rosencher N, Andersson M, Bylock A, Jensen E, Boberg B; EXTEND Study Group. Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res* 2009;123(3):488-97.
- Nota de seguridad sobre dabigatrán del Ministerio de Sanidad de Japón. Disponible en URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/748143?ssdmh=dm1.711157&src=nlndc> [Consultado 10/09/11]
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemostasis* 2010;103(6):1116-27.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]
- Ficha técnica de Dabigatrán (Pradaxa®). Boehringer Ingelheim. Disponible en URL: <http://sinaem4.aged.es/> [Consultado 10/09/11]
- Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Illiceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):73-7.
- Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, Hurley JS, Pezzella S, Kaatz S. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother* 2005;39(3):446-51.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154(1):1-11.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
- Lyp GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardt J, Selmer C, Ahlehoj O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011 Jan 31;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):173-80.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):395-401.
- Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
- Hermsilla Gago T, Vidal Serrano S, Buzón Barrera ML, González Cocina E, Gutiérrez Tous R, Medrano Ortega FJ, Montaña Barrios A. Herramienta de ayuda a la toma de decisiones para pacientes diagnosticados de una fibrilación auricular no valvular. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla 2008. http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaeatsa/up/pacientes_40_ok.pdf
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.

Tabla 2: Resultados del estudio RELY, con los HR proporcionados por los investigadores y nuestros cálculos de RR, RAR y NNT (en 2 años) por riesgos acumulados(15,16)

Perfil: Hombre, mujer de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular (persistente, paroxística o permanente), con al menos 1 factor de riesgo de ACV [media de puntuación CHADS(2): 2,1 (DE 1,1)]

Margen de No Inferioridad (MNI) para [ACV o Embolismo sistémico] en RR: 1,46 ➔ lo cumple en ambos casos porque los límites superiores de sus IC son más pequeños que el MNI. La p de no inferioridad es <0,001 entre DAB 220 y WARF y <0,001 entre DAB 300 y WARF. También hubiera cumplido el MNI en caso de haberse aplicado el 1,38 en el RR.

RELY, Mediana seguimiento 2 años	1 ^{er} evento y (%) DAB 220 (110 mg/12 h) n=6015	1 ^{er} evento y (%) DAB 300 (150 mg/12 h) n= 6076	1 ^{er} evento y (%) WARF titulada para INR 2-3 n= 6022	Cálculo en riesgos acumulados				1-β = potencia estadística resultante	valor de p para la diferencia
				Cálculo en time to event HR (IC, 95%)	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)		
VARIABLES PRINCIPALES DE EFICACIA									
[ACV o Embolismo sistémico]	183 (3,04%)	134 (2,21%)	202 (3,35%)	0,90 (0,74-1,10)	0,91 (0,74-1,1)	0,31% (-0,32% a 0,94%)	321 (106 a -312)	16,2%	0,33
	183 (3,04%)	134 (2,21%)		0,65 (0,52-0,81)	0,66 (0,53-0,82)	1,15% (0,56% a 1,73%)	87 (58 a 180)	97,1%	0,00
					1,38 (1,11-1,72)	-0,84% (-1,41% a -0,26%)	-119 (-71 a -383)	81,9%	0,00
VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA									
Muerte por todas las causas	446 (7,4%)	438 (7,2%)	487 (8,1%)	0,91 (0,80-1,03)	0,92 (0,81-1,04)	0,67% (-0,28% a 1,63%)	149 (61 a -351)	28,1%	0,17
Muerte por causa vascular	289 (4,8%)	274 (4,5%)	317 (5,3%)	0,90 (0,77-1,06)	0,91 (0,78-1,07)	0,46% (-0,32% a 1,24%)	218 (81 a -308)	21,0%	0,25
	289 (4,8%)	274 (4,5%)		1,06 (0,90-1,27)	1,07 (0,91-1,25)	-0,30% (-1,05% a 0,46%)	-339 (218 a -95)	11,7%	0,441
ACV totales	171 (2,8%)	122 (2,0%)	185 (3,1%)	0,92 (0,74-1,13)	0,93 (0,75-1,14)	0,23% (-0,38% a 0,84%)	436 (120 a -263)	11,2%	0,46
ACV hemorrágico	14 (0,2%)	12 (0,2%)	45 (0,7%)	0,64 (0,51-0,81)	0,65 (0,52-0,82)	1,06% (0,50% a 1,62%)	94 (62 a 201)	96,2%	0,00
ACV isquémico o inespecífico	159 (2,6%)	111 (1,8%)	142 (2,4%)	1,43 (1,12-1,79)	1,42 (1,13-1,78)	-0,83% (-0,28% a -1,38%)	-120 (-72 a -357)	84,6%	0,00
ACV no incapacitante	60 (1,0%)	44 (0,7%)	69 (1,1%)	0,31 (0,17-0,56)	0,31 (0,17-0,57)	0,51% (0,25% a 0,76%)	194 (132 a 406)	98,1%	0,00
ACV fatal o incapacitante	112 (1,9%)	80 (1,3%)	118 (2,0%)	0,26 (0,14-0,49)	0,26 (0,14-0,50)	0,55% (0,28% a 0,79%)	182 (127 a 351)	99,3%	0,00
	112 (1,9%)	80 (1,3%)		1,18 (0,55-2,56)	1,18 (0,55-2,55)	-0,04% (-0,21% a 0,14%)	-2837 (697 a -476)	6,2%	0,68
	159 (2,6%)	111 (1,8%)	142 (2,4%)	1,11 (0,89-1,40)	1,12 (0,90-1,40)	-0,29% (-0,85% a 0,28%)	-350 (361 a -118)	16,9%	0,32
	159 (2,6%)	111 (1,8%)		0,76 (0,60-0,98)	0,77 (0,61-0,99)	0,53% (0,01% a 1,04%)	188 (96 a 6728)	53,4%	0,04
	60 (1,0%)	44 (0,7%)	69 (1,1%)	1,45 (1,14-1,85)	1,45 (1,14-1,84)	-0,82% (-0,28% a -1,34%)	-122 (-74 a -354)	85,8%	0,00
	60 (1,0%)	44 (0,7%)		0,86 (0,61-1,22)	0,87 (0,62-1,23)	0,15% (-0,23% a 0,52%)	674 (192 a -442)	12,1%	0,43
	60 (1,0%)	44 (0,7%)		0,62 (0,43-0,91)	0,63 (0,43-0,92)	0,42% (0,07% a 0,77%)	237 (131 a 1467)	67,6%	0,02
	60 (1,0%)	44 (0,7%)		1,39 (0,93-2,04)	1,38 (0,94-2,03)	-0,27% (-0,6% a 0,07%)	-366 (1529 a -165)	36,8%	0,10
	112 (1,9%)	80 (1,3%)	118 (2,0%)	0,94 (0,73-1,22)	0,95 (0,74-1,23)	0,1% (-0,4% a 0,59%)	1026 (170 a -253)	5,8%	0,70
	112 (1,9%)	80 (1,3%)		0,66 (0,50-0,88)	0,67 (0,51-0,89)	0,64% (0,18% a 1,1%)	156 (91 a 549)	79,7%	0,01
	112 (1,9%)	80 (1,3%)		1,43 (1,89-1,06)	1,41 (1,06-1,88)	-0,55% (-0,09% a -0,99%)	-183 (-101 a -1091)	66,7%	0,02
IAM	98 (1,6%)	97 (1,6%)	75 (1,2%)	1,29 (0,96-1,75)	1,37 (0,99-1,89)	-0,38% (-0,78% a 0,02%)	-261 (5171 a -128)	47,7%	0,06
	98 (1,6%)	97 (1,6%)		1,27 (0,94-1,71)	1,28(0,95-1,73)	-0,35% (-0,77% a 0,08%)	-285 (1296 a -129)	37,2%	0,10
				-----	1,02 (0,77-1,35)	-0,03% (-0,49% a 0,42%)	-3047 (238 a -206)	3,5%	0,89
TEP	14 (0,2%)	18 (0,3%)	11 (0,2%)	1,26 (0,57-2,78)	1,27 (0,58-2,80)	-0,05% (-0,22% a 0,13%)	-1996 (788 a -450)	8,75%	0,55
	14 (0,2%)	18 (0,3%)		1,61 (0,76-3,42)	1,62 (0,77-3,41)	-0,11% (-0,29% a 0,08%)	-888 (1316 a -340)	24,8%	0,20
	14 (0,2%)	18 (0,3%)		0,79 (0,39-1,59)	0,79 (0,39-1,58)	0,06% (-0,13% a 0,25%)	1575 (392 a -757)	10,0%	0,50
Hospitalización	2311 (38,4%)	2430 (40,0%)	2458 (40,8%)	0,92 (0,87-0,97)	0,94 (0,90-0,98)	2,4% (0,65% a 4,14%)	42 (24 a 154)	76,6%	0,01
	2311 (38,4%)	2430 (40,0%)	2458 (40,8%)	0,97 (0,92-1,03)	0,98 (0,94-1,02)	0,82% (-0,92% a 2,57%)	121 (39 a -108)	15,0%	0,36
				0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,92-1,00)	1,57% (-0,17% a 3,31%)	64 (30 a -602)	42,3%	0,08
VARIABLES SECUNDARIAS DE SEGURIDAD									
RE-LY, Mediana seguim 2 años	1 ^{er} evento y (%) DAB 220 (110 mg/12 h); n=6015	1 ^{er} evento y (%) DAB 300 (150 mg/12 h); n= 6076	1 ^{er} evento y (%) WARF titulada para INR 2-3; n= 6022	Cálculo en riesgos acumulados				1-β = potencia estadística	valor de p para la diferencia
				HR (IC, 95%)	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)		
Hemorragia mayor	342 (5,69%)	399 (6,57%)	421 (6,99%)	0,80 (0,70-0,93)	0,81 (0,71-0,93)	1,31% (0,43% a 2,18%)	77 (46 a 231)	83,0%	0,00
Hemorragia fatal (datos informe FDA) (*)	21 (0,35%)	26 (0,43%)	36 (0,6%)	0,93 (0,81-1,07)	0,94 (0,82-1,07)	0,42% (-0,47% a 1,32%)	236 (76 a -211)	15,2%	0,35
Hemorragia mayor amenazante vida	145 (2,4%)	175 (2,9%)	212 (3,5%)	0,87 (0,75-1,00)	0,87 (0,75-1,00)	0,88% (0,02% a 1,74%)	114 (58 a 4126)	52,2%	0,04
Hemorragia mayor NO amenazante vida	198 (3,3%)	175 (2,9%)	208 (3,5%)	0,58 (0,34-0,99)	0,58 (0,34-0,99)	0,25% (0,00% a 0,5%)	393 (199 a -22719)	52,8%	0,04
Hemorragia GI mayor	133 (2,2%)	182 (3,0%)	120 (2,0%)	0,72 (0,44-1,19)	0,72 (0,44-1,19)	0,17% (-0,1% a 0,43%)	596 (234 a -1009)	25,1%	0,20
	133 (2,2%)	182 (3,0%)		0,80 (0,45-1,42)	0,80 (0,45-1,42)	0,09% (-0,15% a 0,32%)	1155 (317 a -684)	11,5%	0,45
	145 (2,4%)	175 (2,9%)	212 (3,5%)	0,68 (0,55-0,83)	0,68 (0,56-0,84)	1,11% (0,50% a 1,71%)	90 (58 a 201)	94,8%	0,0%
	145 (2,4%)	175 (2,9%)		0,81 (0,66-0,99)	0,82 (0,67-1,00)	0,64% (0,01% a 1,27%)	156 (79 a 12025)	51,8%	4,5%
	145 (2,4%)	175 (2,9%)		0,84 (0,67-1,04)	0,84 (0,67-1,04)	0,47% (-0,11% a 1,04%)	213 (96 a -938)	36,1%	10,8%
	198 (3,3%)	226 (3,7%)	208 (3,5%)	0,94 (0,78-1,15)	0,95 (0,79-1,15)	0,16% (-0,49% a 0,81%)	616 (124 a -206)	7,1%	0,62
	145 (2,4%)	175 (2,9%)		1,07 (0,89-1,29)	1,08 (0,90-1,30)	-0,27% (-0,93% a 0,4%)	-377 (250 a -107)	12,0%	0,43
	145 (2,4%)	175 (2,9%)		0,84 (0,67-1,04)	0,84(0,67-1,04)	0,47% (-0,11% a 1,04%)	213 (96 a -938)	36,1%	0,11
	133 (2,2%)	182 (3,0%)	120 (2,0%)	1,10 (0,86-1,41)	1,11 (0,87-1,42)	-0,22% (-0,73% a 0,3%)	-458 (335 a -136)	13,0%	0,40
	133 (2,2%)	182 (3,0%)		1,50 (1,19-1,89)	1,50 (1,20 (1,89)	-1,00% (-0,44% a -1,56%)	-100 (-64 a -227)	94,3%	0,00
	133 (2,2%)	182 (3,0%)		0,74 (0,59-0,92)	0,74 (0,59-0,92)	0,78% (0,21% a 1,35%)	128 (74 a 473)	77,0%	0,01
Hemorragia menor	1566 (26,0%)	1787 (29,4%)	1931 (32,1%)	0,79 (0,74-0,84)	0,81 (0,77-0,86)	6,03% (4,41% a 7,65%)	17 (13 a 23)	100,0%	0,00
	1566 (26,0%)	1787 (29,4%)	1931 (32,1%)	0,91 (0,85-0,97)	0,92 (0,87-0,97)	2,65% (1,01% a 4,3%)	38 (23 a 99)	88,7%	0,00
	1566 (26,0%)	1787 (29,4%)		0,86 (0,93-0,81)	0,89 (0,84-0,94)	3,38% (1,78% a 4,97%)	30 (20 a 56)	98,5%	0,00
Hemorragia mayor o menor	1740 (28,9%)	1977 (32,5%)	2142 (35,6%)	0,78 (0,74-0,83)	0,81 (0,77-0,86)	6,64% (4,98% a 8,31%)	15 (12 a 20)	100,0%	0,00
	1740 (28,9%)	1977 (32,5%)	2142 (35,6%)	0,91 (0,86-0,97)	0,91 (0,87-0,96)	3,03% (1,35% a 4,72%)	33 (21 a 74)	94,1%	0,00
	1740 (28,9%)	1977 (32,5%)		0,86 (0,81-0,92)	0,89 (0,84-0,94)	3,61% (1,97% a 5,25%)	28 (19 a 51)	99,0%	0,00
Hemorragia intracranial	27 (0,4%)	36 (0,6%)	87 (1,4%)	0,31 (0,20-0,47)	0,31 (0,20-0,48)	1,00% (0,63% a 1,34%)	100 (75 a 158)	100,0%	0,00
	27 (0,4%)	36 (0,6%)	87 (1,4%)	0,40 (0,27-0,60)	0,41 (0,28-0,60)	0,85% (0,48% a 1,21%)	117 (83 a 208)	99,7%	0,00
	27 (0,4%)	36 (0,6%)		0,76 (0,46-1,25)	0,76 (0,46-1,25)	0,14% (-0,12% a 0,41%)	696 (247 a -814)	19,3%	0,27
Hemorragia extracranial	299 (5,0%)	342 (5,6%)	315 (5,2%)	0,94 (0,80-1,10)	0,95 (0,81-1,11)	0,26% (-0,53% a 1,05%)	385 (95 a -189)	9,5%	0,52
	299 (5,0%)	342 (5,6%)	315 (5,2%)	1,07 (0,92-1,25)	1,08 (0,93-1,28)	-0,4% (-1,21% a 0,41%)	-151 (243 a -83)	16,1%	0,33
	299 (5,0%)	342 (5,6%)		0,88 (0,75-1,03)	0,88 (0,76-1,03)	0,66% (-0,14% a 1,46%)	252 (69 a -699)	36,3%	0,11
[Variable compuesta beneficio neto] (**)	844 (14,0%)	832 (13,7%)	901 (15,0%)	0,92 (0,84-1,02)	0,94 (0,86-1,02)	0,93% (-0,33% a 2,19%)	108 (46 a -305)	30,5%	0,15
	844 (14,0%)	832 (13,7%)	901 (15,0%)	0,91 (0,82-1,00)	0,92 (0,84-1,00)	1,27% (0,02% a 2,52%)	79 (40 a 5153)	51,4%	0,05
	844 (14,0%)	832 (13,7%)		1,02 (0,93-1,12)	1,02 (0,94-1,12)	-0,34% (-1,57% a 0,89%)	-296 (112 a -64)	7,7%	0,59

ACV: accidente cerebrovascular; GI: gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolismo pulmonar
 (*) Los eventos de [Hemorragia fatal] ocurrieron en el 6,1%, 6,6% y 8,6% de las [Hemorragias mayores] con DAB 220, DAB 300 y WARF respectivamente
 (**) La [Variable compuesta de beneficio neto] se refiere a: [ACV, Embolismo sistémico, Tromboembolismo pulmonar, IAM, Muerte o Hemorragia mayor].

Tabla 3: Análisis de subgrupos del estudio RELY por tramos de tiempo en rango terapéutico (TRT) en INR 2-3 (22).

RE-LY, Mediana seguimiento 2 años	[DAB 220], eventos/n (%)	[DAB 300], eventos/n (%)	[WARF 300], eventos/n (%)	Cálculo por riesgos acumulados			1-β = potencia estadística resultante	
				RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)		
[ACV o Embolismo sistémico]								
[DAB 220] vs [WARF]	Toda la cohorte	183 / 6015 (3,04%)		202 / 6022 (3,35%)	0,91 (0,74-1,10)	0,31% (-0,32% a 0,94%)	321 (106 a -312)	16,2%
	TRT < 64,5%	106 / 3021 (3,51%)		116 / 3018 (3,84%)	0,91 (0,7-1,18)	0,33% (-0,62% a 1,29%)	299 (78 a -161)	10,2%
	TRT ≥ 64,5%	76 / 2956 (2,57%)		85 / 2996 (2,84%)	0,91 (0,67-1,23)	0,27% (-0,57% a 1,1%)	376 (91 a -176)	9,2%
[DAB 300] vs [WARF]	Toda la cohorte		134 / 6076 (2,21%)	202 / 6022 (3,35%)	0,66 (0,53-0,82)	1,15% (0,56% a 1,73%)	87 (58 a 180)	97,1%
	TRT < 64,5%		64 / 3035 (2,11%)	116 / 3018 (3,84%)	0,55 (0,41-0,74)	1,73% (0,86% a 2,59%)	58 (39 a 116)	97,8%
	TRT ≥ 64,5%		69 / 2998 (2,3%)	85 / 2996 (2,84%)	0,81 (0,59-1,11)	0,54% (-0,28% a 1,34%)	187 (75 a -360)	25,8%
Hemorragia mayor								
[DAB 220] vs [WARF]	Toda la cohorte	342 / 6015 (5,69%)		421 / 6022 (6,99%)	0,81 (0,71-0,93)	1,31% (0,43% a 2,18%)	77 (46 a 231)	83,6%
	TRT < 64,5%	171 / 3021 (5,66%)		225 / 3018 (7,46%)	0,76 (0,63-0,92)	1,79% (0,54% a 3,04%)	56 (33 a 185)	80,5%
	TRT ≥ 64,5%	166 / 2956 (5,62%)		194 / 2996 (6,48%)	0,87 (0,71-1,06)	0,86% (-0,36% a 2,07%)	116 (48 a -281)	28,3%
[DAB 300] vs [WARF]	Toda la cohorte		399 / 6076 (6,57%)	421 / 6022 (6,99%)	0,94 (0,82-1,07)	0,42% (-0,47% a 1,32%)	236 (76 a -211)	15,2%
	TRT < 64,5%		176 / 3035 (5,76%)	225 / 3018 (7,46%)	0,77 (0,64-0,94)	1,69% (0,44 a 2,94)	59 (34 a 229)	76,0%
	TRT ≥ 64,5%		221 / 2998 (7,37%)	194 / 2996 (6,48%)	1,14 (0,95-1,37)	-0,9% (-2,18 a 0,39)	-112 (254 a -46)	27,7%
Hemorragia GI mayor								
[DAB 220] vs [WARF]	Toda la cohorte	133 / 6015 (2,2%)		120 / 6022 (2,0%)	1,11 (0,87-1,42)	-0,22% (-0,73% a 0,3%)	-458 (335 a -136)	13,0%
	TRT < 64,5%	84 / 3021 (2,78%)		88 / 3018 (2,92%)	0,95 (0,71-1,28)	0,14% (-0,71% a 0,98%)	739 (102 a -140)	5,0%
	TRT ≥ 64,5%	77 / 2956 (2,6%)		59 / 2996 (1,97%)	1,32 (0,95-1,85)	-0,64% (-1,40% a 0,14%)	-157 (716 a -71)	37,3%
[DAB 300] vs [WARF]	Toda la cohorte		182 / 6076 (3,0%)	120 / 6022 (2,0%)	1,50 (1,20-1,89)	-1,00% (-0,44% a -1,56%)	-100 (-64 a -227)	94,3%
	TRT < 64,5%		98 / 3035 (3,23%)	88 / 3018 (2,92%)	1,11 (0,83-1,47)	-0,31% (-1,19% a 0,57%)	-319 (177 a -84)	10,5%
	TRT ≥ 64,5%		125 / 2998 (4,17%)	59 / 2996 (1,97%)	2,12 (1,56-2,87)	-2,2% (-3,07% a -1,31%)	-45 (-76 a -33)	99,9%
Hemorragia intracranial								
[DAB 220] vs [WARF]	Toda la cohorte	27 / 6015 (0,4%)		87 / 6022 (1,4%)	0,31 (0,20-0,48)	1,00% (0,63% a 1,34%)	100 (75 a 158)	100,0%
	TRT < 64,5%	17 / 3021 (0,56%)		46 / 3018 (1,52%)	0,37 (0,21-0,64)	0,96% (0,42% a 1,47%)	104 (68 a 240)	95,7%
	TRT ≥ 64,5%	10 / 2956 (0,34%)		43 / 2996 (1,44%)	0,24 (0,12-0,47)	1,10% (0,58% a 1,56%)	91 (64 a 172)	99,4%
[DAB 300] vs [WARF]	Toda la cohorte		36 / 6076 (0,6%)	87 / 6022 (1,4%)	0,41 (0,28-0,60)	0,85% (0,48% a 1,21%)	117 (83 a 208)	99,7%
	TRT < 64,5%		23 / 3035 (0,76%)	46 / 3018 (1,52%)	0,50 (0,3-0,82)	0,77% (0,20% a 1,30%)	130 (77 a 491)	80,3%
	TRT ≥ 64,5%		16 / 2998 (0,53%)	43 / 2996 (1,44%)	0,37 (0,21-0,66)	0,90% (0,37% a 1,40%)	111 (72 a 272)	94,3%

Tabla 4: Análisis de subgrupos del estudio RELY por tramos de edad (24).

RE-LY, Mediana de seguimiento 2 años	[DAB 220]	[DAB 300]	[WARF]	Cálculo por riesgos acumulados			1-β = potencia estadística resultante	
				RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)		
[ACV o embolismo sistémico]								
[DAB 220] vs [WARF]	Cohorte completa	183 / 6015 (3,04%)		202 / 6022 (3,35%)	0,91 (0,74-1,1)	0,31% (-0,32% a 0,94%)	321 (106 a -312)	16,2%
	< 65 años	29 / 998 (2,91%)		25 / 953 (1,72%)	1,11 (0,65-1,88)	-0,28% (-1,78% a 1,21%)	-354 (82 a -56)	5,8%
	65 a 75 años	67 / 2668 (2,51%)		76 / 2646 (2,87%)	0,87 (0,63-1,21)	0,36% (-0,52% a 1,24%)	277 (81 a -191)	12,6%
	>75 años	87 / 2349 (3,7%)		101 / 2423 (4,17%)	0,89 (0,67-1,18)	0,46% (-0,65% a 1,58%)	215 (63 a -154)	12,7%
[DAB 300] vs [WARF]	Cohorte completa		134 (2,21%)	202 / 6022 (3,35%)	0,66 (0,53-0,82)	1,15% (0,56% a 1,73%)	87 (58 a 180)	97,1%
	< 65 años		14 / 1030 (1,36%)	25 / 953 (1,72%)	0,52 (0,27-0,99)	1,26% (0,03% a 2,50%)	79 (40 a 3670)	54,2%
	65 a 75 años		51 / 2580 (1,98%)	76 / 2646 (2,87%)	0,69 (0,48-0,98)	0,9% (0,05% a 1,73%)	112 (58 a 2186)	55,1%
	>75 años		69 / 2466 (2,8%)	101 / 2423 (4,17%)	0,67 (0,5-0,91)	1,37% (0,32% a 2,4%)	73 (42 a 309)	74,8%
[Hemorragia mayor]								
[DAB 220] vs [WARF]	Cohorte completa	342 / 6015 (5,69%)		421 / 6022 (6,99%)	0,81 (0,71-0,93)	1,31% (0,43% a 2,18%)	77 (46 a 231)	83,6%
	< 75 años	138 / 3666 (3,76%)		215 / 3599 (5,97%)	0,63 (0,51-0,78)	2,21% (1,21% a 3,2%)	45 (31 a 83)	99,3%
	≥ 75 años	204 / 2349 (8,68%)		206 / 2423 (8,5%)	1,02 (0,85-1,23)	-0,18% (-1,78% a 1,41%)	-547 (71 a -56)	4,1%
[DAB 300] vs [WARF]	Cohorte completa		399 / 6076 (6,57%)	421 / 6022 (6,99%)	0,94 (0,82-1,07)	0,42% (-0,47% a 1,32%)	236 (76 a -211)	15,2%
	< 75 años		153 / 3610 (4,24%)	215 / 3599 (5,97%)	0,71 (0,58-0,87)	1,74% (0,71% a 2,75%)	58 (36 a 140)	91,8%
	≥ 75 años		246 / 2466 (9,98%)	206 / 2423 (8,5%)	1,17 (0,98-1,4)	-1,47% (-3,1% a 0,15%)	-68 (655 a -32)	43,1%
[Hemorragia extracranial]								
[DAB 220] vs [WARF]	Cohorte completa	299 / 6015 (5,0%)		315 / 6022 (5,2%)	0,95 (0,81-1,11)	0,26% (-0,53% a 1,05%)	385 (95 a -189)	9,5%
	< 75 años	128 / 3666 (3,49%)		173 / 3599 (4,81%)	0,73 (0,58-0,91)	1,32% (0,39% a 2,23%)	76 (45 a 258)	80,7%
	≥ 75 años	189 / 2349 (8,05%)		162 / 2423 (6,69%)	1,2 (0,98-1,47)	-1,36% (-2,84% a 0,13%)	-74 (753 a -35)	43,1%
[DAB 300] vs [WARF]	Cohorte completa		342 / 6076 (5,6%)	315 / 6022 (5,2%)	1,08 (0,93-1,28)	-0,4% (-1,21% a 0,41%)	-251 (243 a -83)	16,1%
	< 75 años		138 / 3610 (3,82%)	173 / 3599 (4,81%)	0,8 (0,64-0,99)	0,98% (0,04% a 1,92%)	102 (52 a 2589)	53,9%
	≥ 75 años		226 / 2466 (9,16%)	162 / 2423 (6,69%)	1,37 (1,13-1,66)	-2,48% (-3,99% a -0,96%)	-40 (-25 a -104)	89,6%



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Salud y Política Social

oficinamedicamento@ses.juntaxtremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.
Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres
Tfno: 927 256 222 (centralita)
http://evalmedicamento.blogspot.com

Autores: María Josefa Baquero Barroso, Antonio Álvarez Cienfuegos, Elena Candela Marroquín, Pedro Luis Rubio Núñez, Antonio Montaña Barrios, Enrique Gavilán Moral, María del Carmen Gómez Santana y Galo Agustín Sánchez Robles. **Revisores externos:** Jorge Groiss Buiza (Servicio de Hematología del Hospital Infanta Cristina de Badajoz) y Antonio Sáez Jiménez (Servicio de Cardiología Hospital Virgen del Puerto de Plasencia) **Conflicto de intereses:** ASJ ha recibido fondos de Boehringer Ingelheim por asesoramiento sobre los resultados del estudio RELY. Los demás declaran no tener conflicto de intereses.

Diseño e impresión: Imprenta GRADEX, S.A.L. - Cáceres