

**Dabigatran y Warfarina tienen similar eficacia y seguridad en pacientes con fibrilación auricular**

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al Dabigatran versus warfarina in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151

**Pregunta de investigación:**

En pacientes con FA ¿ Dabigatran es similar a warfarina para la prevención de ictus? ¿es similar en seguridad?

**Método:**

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado. Estudio de no inferioridad.

**Aleatorización:** Sistema telefónico.

**Enmascaramiento:** Ciego para las dosis de Dabigatran, abierto para Warfarina.

**Seguimiento:** Mediana de seguimiento de 2 años.

**Pacientes:** 18113, edad media 71 años, 63,6% hombres. Con FA documentada y al menos una de las siguientes características: ictus previo o ataque isquémico transitorio, eyección ventricular izquierda menor del 40%, insuficiencia cardíaca clase II (NYHA), edad 75 años o entre 65-74 mas diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria. Se excluyeron a los pacientes con riesgo aumentado de hemorragia, Clcr menor de 30 ml/min, enfermedad hepática, enfermedad valvular grave.

**Intervención:** Dabigatran 110 mg o 150 mg dos veces al día

**Control:** Warfarina , dosificado según INR.

**Variable principal:** Ictus o embolismo sistémico y de seguridad, hemorragias graves.

**Pérdidas/sujetos analizados:** Análisis por intención de tratar. Seguimiento 99,9% pacientes. Tasas de discontinuación a los dos años para Dabigatran 110 mg; 150 mg y Warfarina fue de 20,7%; 21,2% y 16,6% respectivamente.

**Resultados:**

Dabigatran a dosis 110 mg demostró ser no inferior en la variable principal a Warfarina con menor riesgo de hemorragia grave

**Resultados de eficacia y seguridad. Estudio de no-inferioridad**

Variable	Ictus y embolismo sistémico (RA**)	Hemorragias graves (RA**)
<b>Dabigatran 110 mg</b>	3,03	5.35
<b>Dabigatran 150 mg</b>	2.21	6.17
<b>Warfarina</b>	3.3	6.59
<b>NNT (IC 95%) Dabigatran 150 vs warf</b>	91 (59-200)	ns*
<b>NNH (IC 95%) Dabigatran 110 vs warfarina</b>	ns*	77 (47-220)

\* no significativo \*\*riesgo absoluto

La tasa de infarto fue superior en el grupo tratado con Dabigatran (0.72% Dabigatran 110 mg, 0.74 dabigatran 150 mg, 0.53% Warfarina

**Conclusión de los autores:** En pacientes con FA, Dabigatran a dosis de 110 mg dos veces al día se asoció a una tasa de eventos de ictus o embolia similar a Warfarina y menor tasa de hemorragia grave. Dabigatran a dosis de 150 mg dos veces al día, se asoció a una tasa de ictus y embolismo menor pero similar tasa de hemorragia grave a Warfarina.

**Fuente de financiación:** Boehringer Ingelheim

**Comentario:**

El tratamiento anticoagulante indicado en pacientes con FA y algún factor de riesgo adicional son los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo estos fármacos no están exentos de problemas (1): interacciones farmacológicas, alimentarias, riesgos de sangrados, rangos terapéuticos estrechos con monitorización frecuente, etc... Por todo esto se buscan alternativas mas seguras. Dabigatran es un nuevo anticoagulante con un mecanismo de acción diferente que pretende mejorar seguridad y adherencia en estos pacientes.

En el estudio que nos ocupa, denominado RE-LY, a dosis de 150 mg presentó menor número de eventos en la variable principal y similares porcentajes de hemorragias graves. Y con una dosis de 110 mg obtuvo resultados no significativo para la variable principal y menos hemorragias. Estos resultados hay que interpretarlos con cautela, puesto que el estudio es un ensayo de no inferioridad

Respecto a Dabigatran 150 mg, su mayor eficacia con un NNT de 90 no parece justificarse con el NNH (100) que produce de hemorragia gastrointestinal y el mayor número de infartos de miocardio, al que no le han encontrado explicación.

Como principales limitaciones metodológicas, reseñamos que el análisis se hizo por intención de tratar. En los estudios de no inferioridad es recomendable realizarlo también por protocolo, para evitar que se magnifiquen las diferencias entre tratamientos de forma artificiosa. Que el estudio sea abierto es un sesgo importante, disminuyendo la validez interna del ensayo. Además la tasa de abandonos fue mayor en los pacientes tratados con Dabigatran, principalmente por molestias gástricas y eventos adversos serios. Respecto a la seguridad del medicamento a largo plazo difícilmente puede ser evaluada con un seguimiento de dos años.

Hay datos que no se discuten en el estudio. La variable principal es combinada, siendo la frecuencia de eventos muy distinta entre ambas. El estudio, en un principio, se diseñó para un seguimiento de tres años y medio (2), y el periodo se redujo a dos años sin justificarlo en la discusión.

Dabigatran por el momento solo tiene indicación como tratamiento agudo para la prevención de tromboembolismo venoso en cirugía de prótesis de cadera y rodilla (3).

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** En pacientes con FA y alto riesgo de ictus, los antagonistas de la vitamina K siguen siendo el tratamiento de elección. Se necesitan estudios a más largo plazo para conocer su perfil de seguridad y más evidencia de si eficacia comparada

**Bibliografía:**

1. Ann Intern Med 207;146:857-67
2. <http://clinicaltrials.gov/ct2/result?term=nct00262600>
3. Ficha técnica Dabigatran

**Términos Mesh:** Atrial Fibrillation; cerebrovascular accident warfarina, dabigatran etexilato.

Cumple 15 de 22 criterios Consort no inferioridad

**Autores:** Daniel Palma Morgado; Elena Hevia Álvarez, Carlos Fernández Oropesa. Servicio Andaluz de Salud. Alumnos curso REC Madrid, Enero 2010.