



## **DABIGATRÁN (Δ PRADAXA®)**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, se estima que su prevalencia es superior al 6% en los mayores de 80 años y representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas que alcanzan en la mayoría de las series el 5% anual, lo que supone una incidencia de 2 a 7 veces superior que en la población sin FA. En pacientes con FA se puede conseguir disminuir el riesgo de padecer tromboembolismos en un 62-68% si se utiliza terapia antitrombótica. La utilización del tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ictus en 2,7%/año en prevención primaria y en 8,4%/año en prevención secundaria (1).

Se recomienda tratamiento antitrombótico en los pacientes con FA con factores de riesgo de embolismo sistémico. La elección del tratamiento antitrombótico se basa en el riesgo absoluto de ictus, en el riesgo de hemorragia y en la relación riesgo/beneficio relativos para cada paciente (2).

El riesgo de tromboembolismo en los pacientes con FA paroxística se debe considerar similar al de los pacientes con FA persistente o permanente, al igual que los pacientes con flutter auricular (3) En pacientes de riesgo elevado sin prótesis valvulares mecánicas se recomienda tratamiento crónico con un antagonista de la vitamina K (AVK) a dosis ajustada para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (1,2), mientras que en los portadores de prótesis valvulares mecánicas el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5 (4). Los pacientes con bajo riesgo de padecer ictus, podrían ser tratados con aspirina a dosis bajas (100 mg/día) o bien no recibir tratamiento (3,5). Cuando está contraindicada la anticoagulación oral, la alternativa que se recomienda es también el AAS o el AAS+clopidogrel (2).

El tratamiento anticoagulante ha mostrado mayor eficacia que el antiagregante en la reducción del riesgo de ictus y otros accidentes vasculares mayores en las personas con FA sin valvulopatía, especialmente si son mayores de 65-75 años (3,6).

### **INDICACIONES**

El dabigatrán etexilato (DA) es un profármaco que tras su absorción oral se transforma mediante hidrólisis en dabigatrán, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. DA también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina (7).

El DA se autorizó en noviembre de 2008 para la **prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla** y desde noviembre de 2011 está disponible en la indicación de **prevención de ictus y embolia sistémica** en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo (7):

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala *New York Heart Association (NYHA)*
- Edad  $\geq$ 75 años
- Edad  $\geq$ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

## POSOLOGÍA / ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de DA en esta nueva indicación es de 150 mg 2 veces/día, pudiendo considerarse individualmente la dosis de 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto. Se recomienda la dosificación de 110 mg 2 veces al día en pacientes de >80 años (por su mayor riesgo de hemorragia), así como en los que padecen gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal (por su mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave) (7).

No es necesario ajustar la dosis de DA en pacientes con insuficiencia renal leve (Aclaramiento de creatinina (CICr) 50 a  $\leq$ 80 ml/min) o moderada (CICr 30 a  $\leq$ 50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día; si bien, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de DA a 110 mg 2 veces al día, recomendándose realizar vigilancia clínica. En pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min) el DA está contraindicado (7).

## EFICACIA

El ensayo clínico RE-LY compara DA frente a warfarina (WA) (mediante un estudio con diseño de no inferioridad), en 18.113 pacientes con FA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: ictus o accidente isquémico transitorio previo; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase 2 o superior de la NYHA; edad >75 años o 65-74 años en caso de diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad arterial coronaria. Por su parte, se excluyeron los pacientes que presentaban: valvulopatía grave; ictus reciente; condición que aumentara el riesgo de hemorragia; aclaramiento de creatinina <30ml/min; enfermedad hepática activa; y, embarazo (8). (*Ver datos ensayo RE-LY en anexo 1*).

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en tres ramas de tratamiento: DA 110 mg 2 veces al día; DA 150 mg 2 veces al día; y, WA a dosis ajustada según necesidad, calculada con el INR del paciente (de 2,0 a 3,0, medido al menos mensualmente). En los pacientes aleatorizados para recibir WA, el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico (INR = 2-3) fue del 64,4% (8).

DA se administró de forma ciega en las dos ramas de tratamiento, la administración de WA fue abierta. En todas las ramas se permitió el uso concomitante de AAS u otro antiagregante plaquetario. También se permitió el uso concomitante de quinidina hasta los 2 años del inicio del estudio, momento en el que se prohibió por la posibilidad de interacción con DA (8).

La variable principal de eficacia estudiada fue la aparición de ictus o episodio embólico sistémico y la variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave. El criterio de no inferioridad establecido fue que el límite superior del IC 97,5% del riesgo relativo de aparición de ictus o embolismo sistémico con DA, en comparación con WA fuera <1,46. Este margen de no inferioridad se estableció a partir de los resultados de un metaanálisis realizado con AVK frente a un tratamiento control, en pacientes con FA. El valor de 1,46 representa la mitad del IC 95% del riesgo relativo del efecto estimado por el control sobre la WA. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar (8).

Los resultados respecto a la variable principal fueron: aparición de ictus o embolismo sistémico en 182 pacientes en el grupo tratado con DA 110 mg (1,53% por año); en 134 pacientes con DA 150 mg (1,11% por año); y, en 199 pacientes con WA (1,69% por año). Los dos grupos de tratamiento con DA cumplen el criterio de no inferioridad al ser el límite superior del IC95% del riesgo relativo menor a 1,46 (1,11 en el primer caso y 0,82, en el segundo), no obstante sólo DA 150 mg se asoció con menor tasa de ictus y episodios embólicos que WA (RR=0,66; IC95% 0,53-0,82); DA 110 mg fue similar a WA (8).

Posteriormente se ha publicado una rectificación de los resultados del estudio RELY en la que apenas se modifican las variables principales. Con los nuevos datos, la diferenciación en la aparición de infartos de miocardio dejan de ser estadísticamente significativos, aunque los números no cambian mucho (9).

**Limitaciones metodológicas.** La rama tratada con WA tiene un diseño abierto. El análisis de los resultados se realiza por intención de tratar, lo cual favorecería a DA (en los estudios de no inferioridad el análisis de los resultados debe hacerse por protocolo). Adicionalmente, los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un AVK, como por ejemplo los que han sufrido un ictus reciente y aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad.

Un análisis de subgrupos y un informe de la FDA señalan además que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con la WA. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA 150 mg vs WA. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron (10,11).

## SEGURIDAD

**Hemorragias:** en el estudio *RE-LY*, no hubo diferencias significativas en hemorragia mayor entre DA 150 mg 2 veces al día y warfarina; por el contrario, dabigatrán 110 mg 2 veces al día produjo menos hemorragias mayores; RR 0,80 (0,69-0,93)  $p=0,003$ . DA 150 mg 2 veces al día produjo menos hemorragias intracraneales que warfarina y más hemorragias gastrointestinales. En los tratados con DA 110 mg 2 veces al día las incidencias de hemorragia mayor, menor e intracraneal fueron significativamente inferiores que con warfarina. La mortalidad global (4%) no mostró diferencias significativas ( $P=0.051$ ) entre DA 150 mg 2 veces al día y warfarina; si bien, la tasa de muertes por causa vascular fue significativamente inferior en el grupo tratado con dabigatrán 150 mg 2 veces al día ( $P=0.04$ ) (8).

**Dispepsia** (8): La incidencia de dispepsia fue más elevada con DA que con WA (11,5% vs 5,8%;  $P<0.001$ ).

**Hepatotoxicidad:** considerando que ximelagatran, otro inhibidor directo de la trombina fue retirado en 2006 por esta causa (12), conviene aclarar que en el estudio *RE-LY* no se ha observado hepatotoxicidad asociada a DA (8). No obstante, en este ensayo se excluyeron a los pacientes con niveles de transaminasas superiores a dos veces el límite superior de la normalidad y además su duración es de 2 años, por lo que se desconoce el riesgo hepático a largo plazo y la frecuencia con la que debería realizarse el seguimiento de la función hepática.

**Abandonos:** las tasas de abandonos fueron mayores con DA: 14,5% con DA 110 mg, 15,5% con DA 150 mg y 10,2% con WA el primer año; y, 20,7% con DA 110 mg, 21,2% con DA 150 mg y 16,6% con WA el segundo año. Se observaron más abandonos por efectos adversos graves con DA (2,7%) que con WA (1,7%) (8).

**Infarto de miocardio y síndrome coronario agudo:** la incidencia de infarto de miocardio (IM) fue superior con DA 110 mg 2 veces al día (0,72%;  $P=0.07$ ) y con DA 150 mg 2 veces al día (0,74%;  $P=0.048$ ) que con WA (0,53%) (8), habiéndose calculado que podría ocurrir un IM por cada 500 pacientes tratados con DA (11,13). Con la rectificación de datos del estudio *RE-LY*, la los infartos de miocardio dejan de ser significativos (7). Sin embargo, un metaanálisis publicado en enero de 2012 concluye que el uso de DA se asocia con un aumento del riesgo de infarto de miocardio o síndrome agudo coronario en un amplio espectro de pacientes comparados con distintos controles (14).

## Precauciones / Contraindicaciones / Uso en situaciones especiales

DA está contraindicado en caso de hipersensibilidad, 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, tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus (7).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática y se recomienda precaución en caso de insuficiencia renal. Se recomienda mantener una estrecha vigilancia (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento con DA, especialmente cuando concurren enfermedades asociadas con un mayor riesgo de hemorragia, como: trastornos de la

coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o defectos de la función plaquetaria, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana (7).

#### Interacciones

Los inhibidores potentes de la proteína transportadora glicoproteína-P (P-gp) como ketoconazol vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus, interaccionan con DA, por lo que su uso conjunto está contraindicado.

Se recomienda precaución con otros inhibidores potentes de la glicoproteína-P: amiodarona, verapamilo y quinidina (7).

Pueden producirse interacciones significativas con otros anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios.

**Datos post-comercialización:** en Japón se han notificado 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves (15). La compañía Boehringer ha comunicado la notificación de 260 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con dabigatrán (16). Todo esto ha llevado a la publicación de Notas de Seguridad por parte de las Agencias Evaluadoras de medicamentos a nivel mundial alertando del riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal y dar recomendaciones de vigilancia de la función renal antes de iniciar tratamiento con dabigatrán y durante el mismo (17).

Otro de los inconvenientes en cuanto a la seguridad de DA es que no tiene un antídoto específico, lo cual dificultaría la resolución de las urgencias hemorrágicas por éste fármaco (10,11,13). La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma congelado fresco, concentrados de factores de coagulación, concentrados de glóbulos rojos, o intervención quirúrgica (18).

#### COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO:

Principio activo	Coste anual en euros
Dabigatrán etexilato	1.197,20(*)
Acenocumarol (5 mg)	54,75
Warfarina (10 mg)	51,10

(\*) Calculado para la dosis de 150 mg 2 veces al día

### ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (AIP) DE DABIGATRAN EN LA PREVENCIÓN DE ICTUS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL MARCO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA VASCA.

El objetivo general del AIP es estimar el impacto económico de la introducción de dabigatrán para la prevención de ictus en el gasto sanitario del Departamento de Sanidad y Consumo, y en concreto en el gasto farmacéutico de la Dirección de Farmacia de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV). El AIP está basado en datos de prevalencia, se ha realizado desde la perspectiva del financiador (Departamento de Sanidad y Consumo) y con un horizonte temporal de 4 años (2012-2015). Se ha tomado como año base el 2011 y de acuerdo con las últimas recomendaciones para la elaboración de AIPs no se han aplicado descuentos a los costes futuros. Se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante y se han tenido en cuenta los costes sanitarios directos: farmacológicos y no farmacológicos.

**Costes farmacológicos:** coste tratamiento día de cada una de las alternativas: acenocumarol, warfarina y dabigatrán, en base al PVP+IVA (Nomenclator, noviembre 2011). Se han descontado las aportaciones de los pacientes.

**Costes no farmacológicos:** se han contemplado los eventos descritos en el estudio fase III (RE-LY) con cada una de las alternativas en estudio (dabigatrán vs warfarina): Ictus o Embolismo Sistémico, Ictus, Infarto de miocardio, embolismo pulmonar, hospitalización, hemorragia mayor, hemorragia menor, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal y

hemorragia extracraneal. Los costes asociados a cada evento, se han obtenido del libro de tarifas de Osakidetza 2010. No se contemplan los costes a largo plazo de las secuelas de los eventos. El control de INR se ha obtenido de la tarificación de Osakidetza y contempla los costes de extracción y gestión de pedido, así como los reactivos necesarios (el coste puede variar sustancialmente por lo que se han tomado el valor más bajo y el más elevado, 285-720 euros por paciente y año). También se han contemplado los costes referentes a la determinación de la función renal, requerida en todos los pacientes que comienzan el tratamiento con dabigatrán.

**Resultados:** en el escenario más conservador (30% de pacientes tratados con acenocumarol pasan a dabigatrán, con incrementos anuales del 20% hasta el 2015 y el 30% de nuevos tratamientos lo hacen con dabigatrán), se estima que 7.865 pacientes serán tratados con dabigatrán en el 2012 y 13.600 en el 2015. El impacto presupuestario neto en el primer año (2012) será de 9,1M € (8,8 M € en el presupuesto farmacéutico y 284.000 € o 1,9 M € en costes no farmacéuticos, si el coste de monitorizar el INR es de 275 € ó 720 €, respectivamente). En el 2015 esta cifra se estima que se incrementará hasta 13,5 M € (15,3 M € en el presupuesto farmacéutico y -1,8 M € ó -6,5 M € en costes no farmacéuticos, asumiendo un coste de monitorización de INR de 275€ ó 720 €, respectivamente). El ahorro en costes no farmacéuticos depende del número de pacientes tratados con dabigatrán y el coste de monitorizar el INR, pero en ningún caso compensa el elevado impacto farmacéutico.

<i>(en miles de euros)</i>	2012	2013	2014	2015
<b>Impacto</b>				
Presupuestario	+8.830	+11.320	+13.145	+15.311
Farmacéutico				
Impacto	284	-576	-1.142	-1.821
Presupuestario No	(-1.961)	(-3.755)	(-4.996)	(-6.483)
Farmacéutico				
<b>Impacto</b>	+9.114	+10.744	+12.004	+13.490
<b>Presupuestario Neto</b>	<b>(+6.869)</b>	<b>(+7.564)</b>	<b>(+8.150)</b>	<b>(+8.828)</b>

El AIP muestra que dabigatrán podría tener un elevado impacto en el coste sanitario. El presupuesto farmacéutico es la partida que asumiría el mayor coste suponiendo el 1,5% del presupuesto del 2012 destinado a recetas.

## CONCLUSIONES

### VENTAJAS DE DA

No es necesario realizar controles periódicos de INR para valorar el estado de anticoagulación del paciente, y en consecuencia no se tiene que ajustar la dosis periódicamente. Además, presenta un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos comparado con los AVK.

### INCERTIDUMBRES DE DA

Limitaciones metodológicas del estudio *RE-LY*: la rama tratada con WA tiene un diseño abierto. El análisis de los resultados se hace por intención de tratar, lo cual favorecería a DA. Los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA susceptibles de recibir tratamiento con AVK, como los que han sufrido un ictus reciente o aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad.

Un análisis de subgrupos y un informe de la FDA señalan además que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con la WA.

Limitaciones debidas a que el perfil de seguridad de DA no es suficientemente conocido. Están apareciendo datos postcomercialización sobre hemorragias graves y muertes con DA. Además, DA carece de un antídoto específico, lo cual dificultaría la resolución de las urgencias hemorrágicas por este fármaco.

El elevado coste de dabigatrán respecto a acenocumarol es una gran limitación del fármaco.

## RECOMENDACIONES DE USO DE DABIGATRÁN

- **Pacientes en tratamiento previo con antagonistas de la vitamina K (AVK):** Dabigatrán quedaría como alternativa a los antagonistas de la vitamina K, cuando exista hipersensibilidad al acenocumarol, warfarina u otros cumarínicos, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantiene con frecuencia fuera de rango y cuando se producen episodios tromboembólicos o hemorrágicos con INR en rango correcto.
- **Pacientes nuevos:** se podría iniciar el tratamiento con dabigatrán en aquellos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal. En el resto de los pacientes, iniciar el tratamiento con AVK y posteriormente actuar de acuerdo al apartado anterior.

Este informe ha sido consensuado con la Sociedad Vasco Navarra de Cardiología, Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (OSATZEN), Sociedad de Neurología del País Vasco, Asociación del Norte de Hematología-Hemoterapia, Sociedad de Medicina Interna País Vasco, Sociedad Vasca de Farmacia Hospitalaria, y la vocalía de Euskadi de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria

### BIBLIOGRAFÍA

1. González Cocina E, coordinador Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2003.
2. Fuster V et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123(10): e269-367. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382897
- 3.- Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA) y European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):e1-e83
- 4.- Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. Grupo de Trabajo sobre el Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2007;60(6):625.e1-e50
- 5.- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. Stroke 2006;37:447-51.
6. Aguilar MI et al. LA. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni de accidente isquémico transitorio; 2007 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
7. Ficha técnica de Pradaxa (Dabigatrán etexilato). Laboratorio Boehringer Ingelheim. Agosto 2008.
8. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.
9. Connolly J, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the Re-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875-6.
10. Scottish Medicine Consortium. Dabigatran etexilate 110mg and 150mg hard capsules (Pradaxa®). SMC No. (672/11). Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran\\_Pradaxa\\_FINAL\\_August\\_2011\\_Amended\\_05.09.11\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran_Pradaxa_FINAL_August_2011_Amended_05.09.11_for_website.pdf)
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. October 2011. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf>
8. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Issues Emerg Health Technol 2010; 116.
12. Zikria J, et al. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? Discovery Med 2009; 8(43): 196-203.
13. Gage BF. Can we rely on RE-LY? N Engl J Med 2009; 361: 1200-2. Disponible en URL: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/361/12/1200.pdf>
14. Uchin K, Hernandez, AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events. Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2012. Published online January 9, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666.
15. Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. Reactions 2011;nº 1367:3.
16. Boehringer says about 260 deaths related to PRADAXA®. 11 nov 2011. Disponible en: [www.reutersreprints.com](http://www.reutersreprints.com).
17. AEMPS. Nota de seguridad 27 octubre de 2011. Dabigatrán (PRADAXA®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal.
18. Wann LS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the Management of patients with atrial fibrillation (Update on dabigatran). J Am Coll Cardiol 2011; 57(11). [doi:10.1016/j.jacc.2011.01.010]

**INFORME DE DABIGATRÁN (prevención de ictus y embolia sistémica):**

<u>Referencia</u>	<b>Tipo de estudio y objetivo</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Variables de medida</b>	<b>Resultados)</b>	<b>Comentarios</b>	<b>Calidad del estudio (E. Jadad)</b>
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.	<p>ECA, multicéntrico, doble ciego para grupos DA, abierto grupo WA.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DA (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ACV.</p> <p>Diseño de no inferioridad.</p>	<p>N= 18.113 pacientes, (edad media 71 años; 63,6% varones).</p> <p><b>DA 110 mg</b> (n=6015)</p> <p><b>DA 150 mg</b> (n=6076)</p> <p><b>WA dosis ajustada (INR)</b> (n=6022)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes con fibrilación auricular y al menos una de las condiciones: ACV o AIT previo; FEVI &lt;40%; ICC clase II (ó mayor) de la NYHA; edad &gt;75 o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia, aclaramiento de creatinina &lt;30ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular grave y embarazo.</p>	<p>Posología:</p> <p>DA 110 mg 2bid DA 150 mg 2bid</p> <p>WA (dosis ajustada a necesidades del paciente en función del INR)</p> <p>Duración: 2 años (mediana de seguimiento)</p>	<p><u>Variable principal:</u> Aparición de ACV o episodio embólico sistémico. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC97,5% de riesgo relativo de ACV o episodio embólico con DA comparado con WA debe ser &lt;1,46.</p> <p><u>SEGURIDAD:</u> <u>Variable principal de seguridad:</u> Aparición de hemorragia grave. (≥20 g/L de caída en la hemoglobina, transfusión ≥2 unidades de sangre, o hemorragia sintomática en órgano o área crítica)</p>	<p><b>EFICACIA:</b> DA 150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,66 (0,53-0,82) (P&lt;0,001) para superioridad <b>DA 150 mg superior a WA</b> (0,82 &lt;1,46)</p> <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,91 (0,74-1,11) (P&lt;0,001) para no inferioridad <b>DA 110 mg no inferior a WA</b> (1,11 &lt;1,46)</p> <p>Hemorragia grave DA 110 mg = 2,71%/año DA 150 mg = 3,11%/año WA = 3,36%/año.</p> <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,80 (0,69-0,93) (P&lt;0,003)</p> <p>DA150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,93 (0,81-1,07) (P=0,31)</p> <p>La dispepsia fue el único EA significativamente más frecuente con DA 110 mg (11,8%) y DA 150 mg (11,3%) vs WA (5,8%).</p>	<p>Todos los análisis son por <i>ITT</i></p> <p>No se realizan análisis por <i>protocolo</i></p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 <b>Aleatorización apropiada: 1</b></p>