

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

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.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular (= ICTUS); **AIT:** ataque isquémico transitorio; **AVK:** antagonistas de la vitamina K; **CICr:** clearance de creatinina; **CV:** cardiovascular; **DAB:** dabigatrán; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **EA:** efectos adversos; **ECA:** estudio controlado y aleatorizado; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FA:** fibrilación auricular; **GI:** gastrointestinal; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **INR:** ratio normalizado internacional; **LSN:** límite superior considerado normal; **MACE:** eventos CV mayores; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **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; **WARF:** warfarina.

NOTA: Utilizando la calculadora disponible en evalmed.es (pestaña HERRAMIENTAS), nosotros hemos calculado por incidencias acumuladas las medidas del efecto: RR, RAR, NNT y potencia resultante. Todos los intervalos de confianza están calculados para una confianza del 95% (IC95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje.

I. INTRODUCCIÓN.

La prevalencia en USA de fibrilación auricular (FA) es del 2,3% en la población mayor de 40 años, del 5,9% > de 65 años y del 10% en >80 años. Aproximadamente el 70% de la población con FA está entre 65 y 85 años.

La FA es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), incrementando el riesgo anual 5 veces y siendo responsable del 15% de todos los ACV de USA.

WARF reduce el riesgo de ACV isquémico (RRR 66%) en pacientes con FA en prevención primaria y prevención secundaria, pero 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 Citocromo P450), lo que precisa una monitorización individualizada donde 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, que crece desde INR>4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR de 4 a 4,5. Puestos en relación beneficios y riesgos, su balance más idóneo hoy se ha establecido en INR 2-3 para pacientes que no tienen un alto riesgo de hemorragia. Nuevos medicamentos buscan mantener (o incluso superar) los mismos beneficios anticoagulantes de los antagonistas de la vitamina K (AVK), disminuyendo los riesgos (de hemorragia) y los inconvenientes (onerosa monitorización, interacciones y cambios en estilos de vida). Entre éstos se encuentra dabigatrán (DAB), un inhibidor directo y reversible de la trombina. Recuérdese que warfarina inhibe ampliamente la coagulación (inhibe los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S).

En los estudios SPORTIF III y SPORTIF V, ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina, mostró una reducción relativa del riesgo del 16% en una variable combinada de **[ACV isquémico o hemorrágico, eventos de Embolismo sistémico, Hemorragia mayor o Muerte]**, comparado con warfarina (WARF), en pacientes de alto riesgo con FA. Sin embargo, el tratamiento con ximelagatrán se asoció en un 6% de los pacientes con elevación en los tests de la función hepática, y muertes asociadas con el empeoramiento de la función hepática, lo cual decidió a la FDA no autorizarlo y al comercializador (AstraZeneca) a abandonar su desarrollo. Entre otras, por esta razón, la EMA autorizó la comercialización de DAB en prevención embolismos en artoplastia de cadera o rodilla, bajo la condición de añadir una farmacovigilancia activa de la función hepática en el plan de gestión de riesgos.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Comprobar si DAB cumple la hipótesis de no inferioridad frente a WARF en la variable primaria compuesta [ACV o Embolismo sistémico] en pacientes con FA no valvular.

Sin embargo, la pregunta debería haber mencionado el control del INR con WARF, de modo que el objetivo hubiera debido formularse así: comprobar si DAB cumple la hipótesis de no inferioridad frente a WARF con buen control del INR en la variable primaria compuesta [ACV o Embolismo sistémico] en pacientes con FA no valvular.

Duración programada: 1 año como mínimo (no se dice en el artículo, sino en el protocolo).

B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA (controlado con warfarina), multicéntrico (44 países), siendo abierto para el tratamiento para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, pero cegado para los evaluadores que asignan los eventos. A este diseño se le denomina PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes).

Nivel de significación 0,025 (1 cola), potencia 84% para aceptar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC del RR para la variable primaria con DAB vs WARF debe ser menor de 1,46 (en el RR), esperando una tasa de 1,6% de eventos por año con WARF para la variable primaria compuesta [ACV o Embolismo sistémico]. Con estos requisitos se obtiene un mínimo tamaño de muestra de 6.218 pacientes por grupo.

Sin embargo, una lectura del metaanálisis de Hart nos muestra los datos para la variable [ACV totales], sin asociación a embolismo sistémico. Desde el informe de evaluación de la FDA observamos que el promotor obtuvo, desde los ECA originales en [ACV o Embolismo sistémico], un HR 0,38 (0,23-0,52) para WARF vs PLAC, que se transforma para PLAC vs WARF en 2,86 (1,92-4,35). Vemos que el extremo inferior es 1,92 (el inverso de 0,52). Como los IC del OR, RR y HR son log-transformados, para calcular la mitad del 1,92 (que es el extremo con el mejor resultado del placebo), primero tenemos que calcular a qué Ln corresponde. Efectivamente, $\text{Ln } 1,92 = 0,652$. La mitad de 0,652 es $0,652/2=0,326$. Pues ahí lo tenemos. Ahora sólo falta volver a transformarlo en su número natural haciendo el antilogaritmo, así $e^{0,326} = \text{EXP}(0,326) = 1,38$. Por eso la FDA estima que el fabricante debería fijar el margen de no inferioridad (MNI) en 1,38, ya que declaró que quería mantener por lo menos la mitad del efecto de WARF. El fabricante había propuesto el MNI 1,46, pero la FDA sólo aceptó el 1,38. Afortunadamente para el fabricante, tanto DAB 220 como DAB 300 cumplieron con no rebasar ni el 1,46 ni el 1,38 en su intervalo de confianza respecto a WARF.

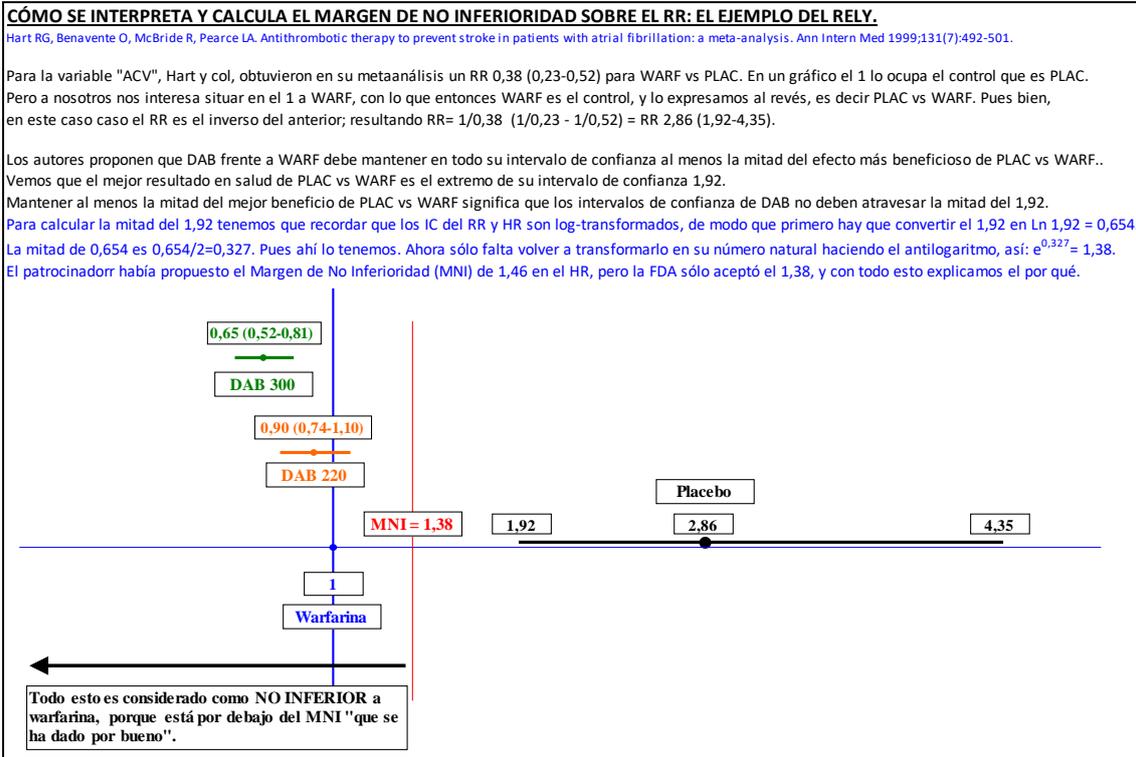
Para que el MNI esté bien elegido, el ECA de referencia debe tener las características iniciales de los pacientes (baseline) similares a las del estudio que se pretende comenzar, es decir que cumpla: a) la transitividad (mismo comparador); y b) la similitud (mismas variables modificadoras del efecto).

Si el análisis de no inferioridad con la “población por protocolo” es exitoso, se hace posteriormente un análisis de superioridad con la “población por intención de tratar” y nivel de significación 0,05 (de 2 colas), tanto con la variable principal como con todas las demás del protocolo (de eficacia y de seguridad); es decir que se analizan por la distancia tipificada entre la estimación puntual del RR y el 1 (y no por hipótesis no inferioridad, que analiza la distancia tipificada entre la estimación puntual del RR y el MNI).

Los autores calculan los HR y sus IC mediante el modelo de regresión logística de Cox (con el tratamiento como única covariable). Los efectos adversos y los abandonos de medicación se analizan mediante el test Chi cuadrado.

El Comité de Seguridad podría parar el ensayo si DAB excedía en 3 DE y si ésta permanecía 3 meses después. (Entendemos que la unidad se refiere a la proporción puntual de eventos con WARF, y las 3 DE se debe de referir a la diferencia absoluta entre la estimación

puntual de eventos de WARF con el superior o inferior del IC de la proporción de eventos de DAB. Lo suponemos así, pero los autores no lo aclaran).



Cálculo del tamaño necesario de la muestra

Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	1,60%	qA	0,984
% RA intervención	2,34%	qB	0,977
pM (=proporción Media)	0,020	qM	0,980
Para un error alfa (2 colas)	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta (1 cola)	16%	=> z β =	0,994
Numerador	0,337		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	6.218		
2n (total) =	12.436		

Años programados = 1 año

Riesgo Absoluto esperado en el grupo de control = 1,6%

Máxima distancia para entrar dentro del Margen de No Inferioridad, que se ha establecido en un RR 1,46. Si multiplicamos el riesgo esperado en el grupo control por el RR, encontramos % de riesgo absoluto máximo posible para considerarlo no inferior, que es 1,6% x 1,46 = 2,34%

Si potencia estadística = 84% => error beta = 100% - 84% = 16%

Utilizamos para los cálculos 0,05 ó 5% de dos colas porque es igual que 0,025 ó 2,5% de una cola

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes reclutados de 951 clínicas en 44 países.

2º Criterios de inclusión: Pacientes con FA no valvular documentada por ECG en el screening o dentro de los 6 meses previos y alguna de las siguientes características: a) ACV o AIT previos; b) fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%; c) síntomas de insuficiencia cardíaca de la clase II o superior (de la NYHA¹) en los 6 meses previos al screening; d) edad ≥ 75 años; o e)

¹ 1. Asintomáticos; sin limitación a la actividad física habitual. 2. Síntomas leves y ligera limitación a la actividad física habitual. Asintomático en reposo. 3. Marcada limitación a la actividad física, incluso siendo inferior a la habitual. Sólo asintomático en reposo. 4. Limitación severa, con síntomas incluso en reposo.

edad 65-74 años más DM o hipertensión o enfermedad coronaria.

Se permite uso de aspirina (< 100 mg/día) u otros antiagregantes plaquetarios. Se permitió el uso de quinidina hasta que se enmendó el protocolo por una potencial interacción con DAB.

3º Criterios de exclusión: Presencia de alguna de las siguientes características: a) trastorno grave de válvula cardíaca; b) ACV en los 14 días previos; c) ACV grave en los 6 meses previos al screening; d) una condición que incremente el riesgo de hemorragia; d) aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; e) enfermedad hepática activa; o f) embarazo.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variables primarias.

1. Variable primaria de eficacia: Combinada de eventos de [ACV o Embolismo sistémico].

2. Variable primaria de seguridad: Eventos de [Hemorragia mayor].

2º Variables secundarias.

1. Variables secundarias (de eficacia): Muertes; ACV; Embolismo sistémico; IAM; Tromboembolismo pulmonar; Ataque isquémico transitorio; Hospitalización.

2. Variables secundarias (de seguridad): Hemorragia que amenaza la vida; Hemorragia intestinal; Hemorragia intracraneal; Hemorragia extracraneal; Hemorragia menor; Hemorragias totales.

NOTA: Los autores construyeron la variable secundaria Beneficio Neto Primario, que resulta del compuesto por [ACV, Embolismo sistémico, Tromboembolismo pulmonar, IAM, Muerte, o Hemorragia mayor].

3º Variables terciarias: GOT y GPT > 3 LSN, y bilirrubina > 2 LSN.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí. Se utilizó la técnica de bloques para asegurar que a cada grupo iba la mitad de pacientes “AVK experimentados”, es decir que habían estado tomando WARF más de 61 días previos al reclutamiento. Con este procedimiento se evita el sesgo de “superviviente al estrés de la WARF”; es decir a sus efectos adversos.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, mediante un sistema telefónico automatizado, centralizado e interactivo.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: dabigatrán 150 mg/ 12 h [DAB 300]: 6076 pacientes.

b) Grupo de control: warfarina dosis ajustada [WARF]: 6022 pacientes.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. Resumidamente fue así: Edad 71,5 años (DE 8,7); Varones 64%; Peso 82,6 Kg (DE 19,6); Presión sanguínea 130 (DE 17,5) / 77 (DE 10,5) mm Hg; Tipo de FA: paroxística (33%), persistente (32%), permanente (35%); **Puntuación CHADS(2): 2,1 (DE**

1,1): de 0 a 1 (32%), de 2 (35,5%), de 3 a 6 (32,3%)²; **Previos ACV o AIT 20%**; Previos IAM 16,4%; Insuficiencia cardíaca 32%, DM 23,3%; HTA 78,9%. **MEDICACIONES CONCOMITANTES:** Aspirina 38,7% vs **40,6%**, $p=0,035$; IECA 66%; Betabloqueantes 62%; Amiodarona 10,7%; Estatinas 44,2%; IBP 13,7%; H2 antagonistas 4%; Previa terapia a largo plazo (más de 61 días) con antagonistas vitamina K: 50%.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no, pues es un diseño PROBE. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí, para los evaluadores que asignan los eventos y para los analistas de laboratorio (evitándose así el posible sesgo de adjudicación de eventos por el open-label de WARF).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: **a)** DAB oral 150 mg/12 h (pautado así porque su tiempo de vida media es 12 a 17 horas). **b)** WARF oral una vez al día en tabletas de 1, 3 ó 5 mg, ajustado para INR de 2 a 3, monitorizado al menos mensualmente (método de Rosendaal et al). **c)** Se permite uso de aspirina (< 100 mg/día) u otros antiplaquetarios, y de quinidina hasta que se enmendó el protocolo por potencial interacción con DAB.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana de tratamiento: 2 años. Mediana de seguimiento: 2 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento, discontinuación temporal, y pérdidas del seguimiento.

1. Abandonos de tratamiento totales: **21,1%** y 16,6% respectivamente entre los grupos **[DAB 300]** y [WARF], cuya diferencia es estadísticamente significativa.

2. Abandonos de tratamiento por efectos adversos graves: 166 (2,7%) y 105 (1,7%) respectivamente entre los grupos [DAB 300] y [WARF]. Es significativa la diferencia entre **[DAB 300]** y [WARF] a favor de [WARF], con un **NND 101 (66 a 220)**.

3. Abandonos por efectos adversos no graves: a) **Por síntomas GI:** 130 (2,1%) y 38 (0,6%), siendo significativamente mayores en contra de **[DAB 300]** frente a [WARF]; b) **Por Hemorragia GI menor:** 80 (1,3%) y 54 (0,9%), siendo significativamente mayores en contra de **[DAB 300]** frente a [WARF], con un **NND 238 (126 a 2580)** con magnitud del efecto muy bajo.

4. Pérdidas del seguimiento: Informa que se pierden 20 pacientes; es decir el 0,1%, pero no especifica el número de cada grupo.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: No se hizo con los numeradores y denominadores de la “población por protocolo”, que es el adecuado para el análisis de no inferioridad. Se hizo con los numeradores y denominadores de la “población por intención de tratar (ITT)”, que es el adecuado para la superioridad.

C) RESULTADOS.

² El **esquema CHADS(2) (puntuación 0-6)** era en el momento del ensayo el mejor predictor de los escalones de riesgo de ACV en 1 año: bajo (0 puntos), intermedio (1 punto) y alto (2 a 6 puntos), y como tal, era la recomendada en muchas de las importantes GPC. Tales GPC recomendaban aspirina o nada para los pacientes de bajo riesgo (puntuación 0) y AVK para los de alto riesgo (puntuación 2 a 6), haciendo una ambigua recomendación de “AVK o aspirina” para los de riesgo intermedio (puntuación 1).

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundaria:

Ver en tabla de resultados al final.

2º Efectos adversos.

1) Dispepsia: 688 (11,3%) y 348 (5,8%) respectivamente entre los grupos [DAB 300] y [WARF]. Es significativa la diferencia entre [DAB 300] y [WARF] en contra de [DAB 300], con un **NND 18 (15 a 22)** en 2 años. Se argumenta que puede ser debido a que los pellets de DAB están recubiertos de ácido tartárico, pues se necesita un pH ácido para su absorción por la mucosa gastrointestinal.

2) Otros efectos adversos: Fueron similares los otros efectos adversos en: vértigos, disnea, edema periférico, fatiga, resfriado, dolor de pecho, dolor de espalda, artralgia, nasofaringitis, diarrea, infección urinaria, infección tracto respiratorio superior.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

1) **GOT y GPT > 3 LSN:** fueron similares en los dos grupos: 1,9% y 2,2% respectivamente entre los grupos [DAB 300] y [WARF]

2) **GOT y GPT >= 3 LSN y Bilirrubina > 2 LSN:** fueron similares en los dos grupos: 0,2% y 0,3% respectivamente.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:

Con las pérdidas en relación a la ITT. En el análisis de no inferioridad no procede. Si procede en el análisis de superioridad. Sin embargo, las pérdidas del 0,1% hacen pensar que no se modificaría el resultado.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Financiado por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. **Además el financiador participó en el diseño, realización y resultados del estudio.**

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí (aunque faltó la mención del buen control del INR, pero no bajaremos la puntuación de este epígrafe, sino que lo haremos al evaluar la calidad del control del INR en el epígrafe de análisis de subgrupos por calidad del INR).**

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: **No y No (fue un diseño PROBE).** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**

¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí, pero sin decir a qué grupo pertenecían**

¿Se hicieron los cálculos “por protocolo” para el análisis de no inferioridad, y “por intención de tratar” para el de superioridad?: **Sí para la superioridad, pero NO para la No inferioridad.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia **MODERADA**, rebaja de la calidad que justificamos por las siguientes razones:

1) Es significativa la diferencia de abandonos de tratamiento, **21,1%** y 16,6% respectivamente entre los grupos [DAB 300] y [WARF], lo que dificulta conocer la verdadera gravedad y magnitud de los efectos adversos añadidos (que fueron mayoritariamente gastrointestinales).

2) El que el grupo de WARF haya sido open label (diseño PROBE) es motivo de rebaja

de la calidad.

Tal y como sucede con otros ECA abiertos para los pacientes y médicos que hacen el seguimiento (diseño PROBE), no puede descartarse que los abandonos por efectos adversos tengan un **sesgo de información (reporting bias)**, pues los clínicos y los pacientes tienen tendencia a informar los EA que confirman su creencia. Aunque esto puede ser irrelevante en medio de los resultados en salud con variables fuertes, no puede descartarse lo contrario, como sucedió en los estudios SPORTIF III y V que comparaban ximelagatrán frente a warfarina. El SPORTIF III fue abierto para WARF y el SPORTIF V fue doble ciego para WARF. Los ACV fueron 2,3%/año con WARF abierto frente al 1,2%/año 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. Y para abundar más, la puntuación CHADS(2) media fue 2,05 en el SPORTIF III y 2,17 en el SPORTIF V³.

3) Hay una tercera razón, que no puede inferirse desde el artículo original del RELY, pero que hemos hallado en el análisis de subgrupos por cuartiles de INR. Y, efectivamente, tras los cálculos observamos un importante defecto que constituye la principal limitación del RELY, pues en las variables 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 > 64,5% por centro asistencial”.

Este importante hallazgo, no mencionado en el artículo, motiva la rebaja de la validez a **Moderada-Baja**.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

1º Beneficios (riesgos evitados) y seguridad (riesgos añadidos) de [DAB 300] vs [WARF].

1. La variable primaria [ACV o Embolismo sistémico] cumple la hipótesis no inferioridad con la dosis [DAB 300] ($p<0,001\%$), presentando incluso una superioridad, que calculada por incidencias acumuladas ofrece un **NNT 87 (58 a 180) en 2 años**, que estimamos de magnitud de efecto baja, y potencia resultante 95,9%.

2. A favor de [DAB 300] en 2 años, calculado por incidencias acumuladas.

1) Hubo diferencias estadísticamente significativas con NNT cuya magnitud de efecto estimamos baja en las variables secundarias: **a) [ACV totales], NNT 94 (62 a 201)** y potencia 96,2%; **b) [ACV hemorrágico], NNT 182 (127 a 351)** y potencia 99,3%; **c) [ACV isquémico o inespecífico], NNT 188 (96 a 6728)** y potencia 53,4% (resultado no concluyente); **d) [ACV no incapacitante], NNT 237 (131 a 1467)** y potencia 67,6% (resultado no concluyente); **e) [ACV incapacitante], NNT 156 (91 a 549)** y potencia 79,7%; **f) [Hemorragia mayor amenazante de la vida], NNT 156 (79 a 12025)** y potencia 51,81% (resultado no concluyente); y **g) [Hemorragia intracraneal], NNT 117 (83 a 208)** y potencia 99,7%.

2) Hubo diferencias estadísticamente significativas, con una magnitud de efecto que estimamos alta, en [Hemorragia menor], **NNT 38 (23 a 99)** y potencia 88,7%.

3. En contra de [DAB 300] en 2 años, calculado por incidencias acumuladas.

1) Hubo diferencias estadísticamente significativas con una magnitud de efecto estimamos baja en: **a) [Hemorragia GI mayor] con NND 100 (64 a 227)** y potencia 94,3%; y **b) [Abandono por efectos adversos graves] con NND 101 (66 a 220)**.

2) Hubo diferencias estadísticamente significativas, con una magnitud de efecto alto, en la variable [Dispepsia] con **NND 18 (15 a 22)**.

En resumen, en 2 años DAB 300 es mejor que WARF en [ACV o Embolismo sistémico], ACV totales y ACV isquémico con NNT que estimamos de magnitud de efecto baja, así como en

³ La puntuaciones CHADS(2) de los SPORTIF III y V las hemos calculado con las características de los pacientes en el inicio.

ACV hemorrágico con NNT de magnitud del efecto muy baja. Asimismo, es peor en **Hemorragia GI mayor** y **Abandono por efectos adversos graves**, en ambos casos con NND que estimamos de magnitud del efecto baja. También es peor en **Dispepsia** (riesgo moderado), con NND de magnitud del efecto alta.

2º Una variable combinada de beneficios (riesgos evitados) y seguridad (riesgos añadidos).

Los investigadores diseñaron la **[Variable compuesta de beneficio neto]**, que se refiere a: **[ACV, Embolismo sistémico, TEP, IAM, Muerte o Hemorragia mayor]**. Según los autores, esta variable permite estimar un balance de beneficios menos riesgos.

Entre **[DAB 300]** y **[WARF]**. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de **[DAB 300]** en esta **[Variable compuesta de beneficio neto]**, **NNT 79 (40 a 5153)** en 2 años, que estimamos de magnitud de efecto muy baja, y potencia 51,4% (resultado no concluyente).

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

(sólo se refiere a este ECA, ver más abajo cuando es una revisión con más datos)

Si este estudio hubiera sido el universo de toda la información sobre dabigatrán vs Warfarina, entonces podríamos considerar que: Para pacientes de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular no valvular y puntuación CHADS(2) 2,1 (DE 1,1), hacemos una **recomendación débil a favor de [DAB 300] vs [WARF]**, pues en 2 años DAB 300 es mejor que WARF en **[ACV o Embolismo sistémico]**, ACV isquémico y ACV hemorrágico, si bien en los 3 casos con NNT que estimamos de magnitud de efecto baja. Así mismo DAB 300 es peor que WARF en Hemorragia GI mayor y Abandono por efectos adversos graves, en ambos casos con NNT que estimamos de magnitud de efecto baja a muy baja. También es peor en Dispepsia (riesgo moderado), con NNT de magnitud del efecto alta.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Dadas las conclusiones y recomendaciones, sólo se justifica para los pacientes con mal control del INR que no padezcan insuficiencia renal grave, individualizando en función de su edad (en general sí para los menores de 75 años y monitorizando signos de hemorragia extracraneal en mayores de 75 años).

Recomendaciones GRADE después de una revisión sistemática.

Comparación entre los % de eventos que se evitan y NNT en la cohorte inicial del RELY según se utilice DAB 300 en lugar de WARF y viceversa.					
		% de eventos que se evitan y NNT en 2 años si se utiliza DAB 300 en lugar de WARF		% de eventos que se evitan y NNT en 2 años si se utiliza WARF en lugar de DAB 300	
		RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Importancia	Riesgos graves sin especificar las magnitudes de "amenaza de la vida", "incapacidad" ni "mortalidad".				
8	Hemorragia mayor	0,42% (-0,47% a 1,32%)	236 (76 a -211)		
8	Hemorragia GI mayor			-1,00% (-0,44% a -1,56%)	100 (64 a 227)
9	ACV totales	1,06% (0,5% a 1,62%)	94 (62 a 201)		
	Riesgos graves que especifican la magnitud y precisión de "amenaza de la vida", pero sin que puedan inferirse las de "incapacidad" ni "mortalidad".				
8	Hemorragia mayor amenazante de la vida	0,64% (0,01% a 1,27%)	156 (79 a 12025)		
9	ACV isquémico o inespecífico	0,53% (0,01% a 1,04%)	188 (96 a 6728)		
	Riesgos graves que especifican magnitudes de "mortalidad" o "incapacidad+mortalidad"				
9	Hemorragia mayor fatal	0,17% (-0,10% a 0,43%)	596 (234 a -1009)		
9	ACV fatal o incapacitante	0,64% (0,18% a 1,1%)	156 (91 a 549)		
	Riesgos moderados				
6	Hemorragia menor	2,65% (1,01% a 4,3%)	38 (23 a 99)		
5	Dispepsia			5,54% (4,55% a 6,53%)	18 (15 a 22)

Paciente de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular no valvular, con o sin ACV o AIT previos⁽¹⁾:

A) 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 (calidad de evidencia baja) mostró que con TRT \geq 64,5% del INR entre 2-3: 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**.

B) 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:

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 magnitud del efecto bajo, 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 magnitud del efecto muy bajo 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 magnitud del efecto muy bajo. **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 magnitud de efecto alto, pero el panel ponderó con un 6 la puntuación de importancia del primero y con un 5 la del segundo.

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

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)].

RE-LY, Mediana seguimiento 2 años	1 ^{er} evento y (%) DAB 300/día;	1 ^{er} evento y (%) WARF titulada para INR 2-3;	Cálculo en time to event	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas tras una mediana de seguimiento de 2 años.				
	n= 6076	n= 6022	HR (IC, 95%)	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia	p superioridad
VARIABLES PRINCIPALES DE EFICACIA								
[ACV o Embolismo sistémico]	134 (2,21%)	202 (3,35%)	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%	0,000
VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA								
Muerte por todas las causas	438 (7,2%)	487 (8,1%)	0,88 (0,77-1,00)	0,89 (0,79-1,01)	0,88% (-0,07% a 1,83%)	114 (55 a -1411)	44,5%	0,069
Muerte por causa vascular	274 (4,5%)	317 (5,3%)	0,85 (0,72-0,99)	0,86 (0,73-1,00)	0,75% (-0,02% a 1,52%)	133 (66 a -5826)	48,8%	0,054
ACV totales	122 (2,0%)	185 (3,1%)	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%	0,000
ACV hemorrágico	12 (0,2%)	45 (0,7%)	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%	0,000
ACV isquémico o inespecífico	111 (1,8%)	142 (2,4%)	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%	0,041
ACV no incapacitante	44 (0,7%)	69 (1,1%)	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%	0,016
ACV fatal o incapacitante	80 (1,3%)	118 (2,0%)	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%	0,005
TEP	18 (0,3%)	11 (0,2%)	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%	0,201
IAM	97 (1,6%)	75 (1,2%)	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%	0,103
Hospitalización	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%	0,356

RE-LY, Mediana seguimiento 2 años	1 ^{er} evento y (%) DAB 300/día;	1 ^{er} evento y (%) WARF titulada para INR 2-3;	Cálculo en time to event	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas tras una mediana de seguimiento de 2 años.				
	n= 6076	n= 6022	HR (IC, 95%)	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia	p superioridad
VARIALES SECUNDARIAS DE SEGURIDAD								
Hemorragia mayor	399 (6,57%)	421 (6,99%)	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%	0,353
Hemorragia fatal (datos informe FDA) (*)	26 (0,43%)	36 (0,6%)		0,72 (0,44-1,19)	0,17% (-0,10% a 0,43%)	596 (234 a -1009)	25,1%	0,198
Hemorragia mayor amenazante vida	175 (2,9%)	212 (3,5%)	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%	0,045
Hemorr mayor NO amenazante vida	226 (3,7%)	208 (3,5%)	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%	0,432
Hemorragia GI mayor	182 (3,0%)	120 (2,0%)	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%	0,000
Hemorragia intracraneal	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%	0,000
Hemorragia extracraneal	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%)	-251 (243 a -83)	16,1%	0,334
Hemorragia menor	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%	0,002
Hemorragia mayor o menor	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%	0,000
[Variable compuesta beneficio neto] (**)	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%	0,046
ACV: accidente cerebrovascular; GI: gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolismo pulmonar								
(*) Los eventos de [Hemorragia fatal] ocurrieron en el 6,6% y 8,6% de las [Hemorragias mayores] con DAB 300 y WARF respectivamente								
(**) La [Variable compuesta de beneficio neto] se refiere a: [ACV, Embolismo sistémico, Tromboembolismo pulmonar, IAM, Muerte o Hemorragia mayor] .								