

Para el perfil promedio de "Hombre / mujer de 67 años (DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla":

Recomendación Sistema GRADE

- 1) **Recomendación DÉBIL EN CONTRA** para utilización de dabigatrán 150 mg/día o dabigatrán 220 mg/día frente a enoxaparina 40 mg/día o 30 mg/12 horas.
- 2) En caso de que se decida utilizar dabigatrán, **Recomendación DÉBIL A FAVOR** para utilización de dabigatrán 150 mg/día frente a dabigatrán 220 mg/día.

Fecha de evaluación: del 15-julio-2010 al 15-sep-2010

Nuevo principio activo DCI: Dabigatrán

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

Fecha autorizada (procedimiento): 18-marzo-2008 (Procedimiento Centralizado)

Fecha de comercialización: noviembre 2008

Condiciones de dispensación: Receta médica (aportación reducida)

Grupo terapéutico: inhibidores directos de trombina

Código ATC: B01AE07

∞ no supone avance terapéutico

Coste tratamiento/día según Nomenclátor Digitalis(*)	
Enoxaparina, 40 mg./día	4,65 €
Dabigatrán, 150 mg./día	5,53 €
Dabigatrán, 220 mg./día	5,53 €

(*) <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>

Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud
Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

Hoja de Evaluación de Nuevos Medicamentos

I. RESUMEN

Tras la cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla se produce un 40-60% de TEV, de los cuales los TEV mayores (TVP proximal y TEP) pueden dar lugar a eventos cardiovasculares graves, especialmente el TEP. La tromboproxilaxis con HBPM ha reducido el riesgo absoluto de TVP proximal, hasta dejarlo en torno del 2,8% (entre 1,6 y 3,5%), y el de TEP, hasta dejarlo en torno al 0,33% (entre 0,1 y 0,8%), según los resultados de los ensayos incluidos en esta revisión.

Con todos los datos disponibles hasta hoy, tras nuestro metaanálisis, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre dabigatrán y enoxaparina en prevención de TEV mayores, muertes por TEV, muertes por todas las causas, hemorragias mayores, hemorragias clínicamente relevantes, hemorragias menores y función hepática (signos y síntomas), tras la cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla. Tal resultado no significa equivalencia con enoxaparina, sino **aún indeterminado**.

El tratamiento estándar mejor establecido en España sigue siendo la HBPM. En pacientes sin insuficiencia renal grave, dabigatrán puede utilizarse en lugar de la HBPM: a) en caso de trombocitopenia inducida por heparina; o b) cuando, tras el alta hospitalaria, no haya garantía de cumplimiento terapéutico (imposibilidad de autoadministración o de recibir la administración por un profesional sanitario).

II. INTRODUCCIÓN.

La necesidad de prevenir el tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera (RTC) o de rodilla (RTR) está bien establecida (1). En ausencia de profilaxis el riesgo absoluto de TEV oscila entre un 40-60%, (tabla 1), por lo que la profilaxis debe ser administrada durante el periodo de mayor riesgo (2, 3).

Tabla 1: Prevalencia tras cirugía ortopédica mayor (2)

	TVP, %		TEP, %	
	Total	Proximal	Total	Fatal
Reemplazamiento total de cadera	42-57%	18-36%	0,9-28%	0,1-2%
Reemplazamiento total de rodilla	41-85%	5-22%	1,5-10%	0,1-1,7%

La heparina y las HBPM son los anticoagulantes más usados para la prevención tras cirugía mayor ortopédica. Más recientemente fondaparinux ha sido también recomendado, mientras que los AVK se usan frecuentemente en algunos países. Dadas las limitaciones e inconvenientes de los agentes actualmente disponible, muchos pacientes después del alta hospitalaria no reciben la terapia anticoagulante o la eliminan demasiado pronto. Por ello son necesarios fármacos orales, pero sin los problemas de los VKA (2).

III. PRESENTACIÓN/INDICACIONES.

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o

cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos (4).

IV. POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN.

Según la ficha técnica, "para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia de rodilla o de cadera programada, la dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez al día administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día: a) durante 10 días en total, en el caso de la artroplastia de rodilla; o b) durante 28-35 días en total, en el caso de artroplastia de cadera (4)".

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular (= ICTUS); AVK: antagonistas de la vitamina K; DAB: dabigatrán DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; ENO: enoxaparina; FA: fibrilación auricular; GPC: guía de práctica clínica; GPT > 3 LSN: valor de GPT > 3 veces el límite superior de la normalidad; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: ratio normalizado internacional; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RR riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; RTC: reemplazo total de cadera; RTR: reemplazo total de rodilla; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TIA: ataque isquémico transitorio, TVP: trombosis venosa profunda; TVP proximal: TVP en o por encima de la vena poplítea; TEV mayor: TEP+TVP proximal; TEV no mayor: TEV distal = por debajo de la vena poplítea.



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Dependencia

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

Calificación Clásica	
∞	Importante mejora terapéutica
∞	Modesta mejora terapéutica
∞	Aporta en situaciones concretas
∞	No supone avance terapéutico
∞	No valorable. Información insuficiente

V. MODO Y/O MECANISMO DE ACCIÓN.

Dabigatrán 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 (3, 4).

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

Hombre, mujer de 67 años (desviación estándar 9 = DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla	
VARIABLE DE RESULTADO EN SALUD	Importancia (*)
1° En los que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal	
Mortalidad por todas las causas	9
2° En los que se evalúa conjuntamente la disminución del riesgo basal	
Mortalidad por TEV	9
TEV mayor = [TVP proximal + TEP]	8
TEP	8
TVP proximal	7
TEV No mayor = TVP distal	6
3° En los que se evalúa el aumento del riesgo basal	
Mortalidad por hemorragia	9
Hemorragia mayor	8
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes	7
Hemorragia menor	6
Hospitalización por hepatopatía	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	
Hemorragia mayor (grave) durante el periodo de tratamientos, definida como: a) hemorragia clínicamente patente asociada con ≥ 2 g/100 ml en la caída de hemoglobina; b) clínicamente patente que implica la transfusión de ≥ 2 bolsas de células o sangre completa; c) hemorragia fatal, retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal; d) hemorragia que justifica cesar el tratamiento o que conduce a reoperación.	
Hemorragia clínicamente relevante se define como: a) hematoma de piel espontáneo ≥ 25 cm ² ; b) hematoma en las venas ≥ 100 cm ² ; c) epistaxis > 5 min; d) hematuria macroscópica espontánea o que dura > 24 horas si ésta asociada con una intervención, e) hemorragia rectal espontánea; f) hemorragia gingival > 5 min; y g) cualquier otro evento hemorrágico juzgado como clínicamente significativo por el investigador.	
Hemorragia menor se define como la que no cumple los criterios de hemorragia mayor ni hemorragia clínicamente relevante.	

VII. COMPARADORES

HBPM, fondaparinux y AVK.

VIII. EFICACIA Y SEGURIDAD.

A) SOBRE LOS RESULTADOS EN SALUD (QUE IMPORTAN AL PACIENTE) BUSCADOS.

1° Frente a fondaparinux o AVK. Actualmente no disponemos de ningún estudio de comparación.

2° Frente a HBPM. Disponemos de 3 ECA frente a enoxaparina:

a) RE-MODEL, que enfrenta dabigatrán 150 mg/día (DAB 150), dabigatrán 220 mg/día (DAB 220) y enoxaparina 40 mg/día (ENO 40), durante un periodo de tratamiento de 8 días y 3 meses de seguimiento, en hombre / mujer de 68 (DE 9) años para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de rodilla (5).

b) RE-MOBILIZE, que enfrenta DAB 150, DAB 220 y enoxaparina 30 mg/12 horas (ENO 60), durante un periodo de tratamiento de 14 días y 3 meses de seguimiento, en hombre / mujer de 66 años (DE 9,5) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de rodilla (6).

c) RE-NOVATE, que enfrenta DAB 150, DAB 220 y ENO 40, durante un periodo de tratamiento de 33 días, en hombre / mujer de 66 años (DE 9,5) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera (7).

Sus respectivas calidades de evidencia son moderada-alta, moderada y alta, según sus similares diseños de no inferioridad para una variable principal combinada [TEV + Mortalidad por todas las causas], a partir de los que se calcularon sus tamaños de muestra, pero la Agencia Europea del Medicamento (AEM) no

aceptó tal variable para la solicitud de autorización para comercialización, sino que exigió para eficacia la variable combinada [TEV mayores + Mortalidad por causa de TEV], que los tres estudios tenían como variable secundaria (8), y las variables de hemorragia mayor y hemorragia clínicamente relevante para las de seguridad.

Tales cambios respecto a los diseños originales de no inferioridad sobre una variable tan problemática y poco útil, nos obligan a una evaluación conjunta para la eficacia de, al menos, estos 3 ensayos, ya sea narrativa sobre sus resultados

independientes (9), ya sea combinándolos de acuerdo a la técnica del metaanálisis (10, 11, 12). Nosotros hemos sometido a metaanálisis los resultados de 9 variables de resultados en salud que importan utilizando la herramienta RevMan5.0 de la Colaboración Cochrane (13), eligiendo el Riesgo Relativo como estimador y un IC del 95%, aplicando el modelo de efectos aleatorios. Nuestro metaanálisis tiene por objeto aumentar la consistencia de los resultados de la revisión narrativa, si su dirección no cambia tras llevar a cabo los cálculos. Y para ello hemos practicado cuatro comparaciones independientes para las 9 variables de resultados en salud con datos disponibles: 1) DAB 150 vs ENO 40 ó 60; 2) DAB 220 vs ENO 40 ó 60; 3) DAB 150 vs DAB 220; y 4) DAB 150 ó 220 vs ENO 40 ó 60. Para medir la heterogeneidad entre ensayos utilizamos I^2 , que describe el porcentaje total de variabilidad entre estudios que es debida a la heterogeneidad y no al azar (13). Se asigna baja heterogeneidad no importante para valores de I^2 0-40%; moderada para I^2 30-60%; sustancial para I^2 <50-90%; y considerable para I^2 75-100% (13).

Tras los metaanálisis, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las 9 variables de resultados en salud, en las 4 comparaciones practicadas, a excepción de los **TEV No mayores** (que asimilamos a **TEV distales**)

para DAB 150 vs ENO 40 ó 60, con un **RR 1,23 (1,05-1,43)**, y para DAB 150 ó 220 vs ENO 40 ó 60, con un **RR 1,16 (1,02-1,31)**, variable a la que asignamos una importancia de 6, y sobre la que es arriesgado calcular sus correspondientes NND porque el riesgo basal con ENO 40 ó 60 es muy distante entre los estudios REMODEL y REMOBILIZE. Efectivamente, es esta variable individual la más heterogénea por la sorprendente divergencia entre los riesgos absolutos de los grupos de control tras artroplastia de rodilla, que resultó de un 32,9% en el estudio europeo REMODEL (tratamiento de 8 días con ENO 40) y de un 23,0% en el americano REMOBILIZE (tratamiento de 14 días con ENO 60); es decir un 12,9% de diferencia. Pueden surgir dudas acerca de si hay diferencias entre el número de eventos **TEV** y de **Hemorragia Mayor** entre la administración de HBPM antes de la cirugía (la noche anterior, es la más habitual en Europa, usada REMODEL) y tras la cirugía (12 a 24 horas después de la cirugía, es la más habitual en USA, utilizada en REMOBILIZE). Dos revisiones (15) seleccionadas por la 8ª edición de la GPC del American College of Chest Physicians no encuentran menos TEV y más hemorragias mayores con la previa a la cirugía frente a la posterior a cirugía, por lo que recomiendan una u otra indistintamente, si bien advierten que para pacientes con alto riesgo de hemorragia podría ser algo más aconsejable la post-cirugía (2, 16). Nosotros hemos hecho una comparación indirecta entre las dos pautas en rodilla, ENO 40 (REMODEL) vs ENO 60 (REMOBILIZE) y únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en contra de ENO 40 en **TVP no mayor**, **NND 10 (7 a 21)**, **TVP proximal**, con **NND 51 (27 a 682)** y **Hemorragias menores**, con **NND 34 (21 a 123)**, si bien, al ser indirecta la comparación entre brazos de ensayos clínicos distintos, la calidad de la evidencia desciende a moderada-baja.

Nuestros resultados no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre DAB 150 vs DAB 220 en las variables, excepto en **IVP proximal**, cuya relevancia clínica es de baja a muy baja en este caso, pues para un Riesgo Absoluto del 2,1% en el DAB 220, el DAB 150 tiene un **NND 99 (53-999)**. La conclusión habría sido más completa de haber podido practicar, al menos, tres análisis de subgrupos a): por grupos de edad; b) por grupos de riesgo de hemorragia; c) por grupos de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina). No obstante, Friedman et al. en su metaanálisis sólo encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la dosis DAB 150 frente a ENO 40 ó 60 en mayores de 75 años, OR: 0,38 (0,15-0,99), pero no estimaron el NNT para ofrecernos una idea de la relevancia clínica (11). Por su parte, Eriksson et al., en un análisis de subgrupos, encontraron diferencia significativa en **Hemorragia mayor** a favor de DAB 150 (0 / 96 = 0,0%) vs DAB 220 (6 / 113 = 5,3%) para el subgrupo de moderada insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min), si bien la muestra era baja y con una baja potencia resultante de 59,6% (9).

Tabla 6: N° de pacientes (y %) con GPT > 3 LSN, durante 3 meses de seguimiento (18)

	DAB 150	DAB 220	ENO 40	ENO 60
REMODEL, con 8 días de tratamiento	26 / 703 (3,7%)	19 / 67 (2,8%)	33 / 694 (4,8%)	
REMOBILIZE, con 14 días de tratamiento	9 / 871 (1,0%)	6 / 857 (0,7%)		8 / 868 (0,9%)
RENOVATE, con 33 días de tratamiento	34 / 1124 (3%)	34 / 1117 (3%)	60 / 1122 (5%)	

Del estudio BISTRO II se extrajo, entre otras, la conclusión de que una variable compuesta por **[Hemorragia mayor + Hemorragia clínicamente relevante]** era dosis-dependiente en una escalada de dosis de 50 mg/12 horas, 150 mg/12 h, 300 mg/24 h y 225 mg/12 h (17). A pesar de dar por válidos tales resultados, no incluyó las dosis clínicas de 150 mg/24 h y 220 mg/24 h. Nosotros, al comparar la esa variable compuesta **[Hemorragia mayor + Hemorragia clínicamente relevante]** en DAB 150 frente a DAB 220, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos, tanto en cada uno de los estudios individuales, como sometidos a metaanálisis, RR: 1,01 (0,81-1,26).

Los detalles de nuestros cálculos se muestran en la addenda con las tablas 2, 3, 4 y 5.

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

1º Función hepática. Las preocupaciones de riesgos adversos hepáticos surgidas con el ximelagatrán motivaron un plan de gestión de riesgos del titular (8). Los datos de GPT > 3 LSN recogidos en los tres ensayos se muestran en la tabla 6. Únicamente en el RENOVATE se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de DAB 150 vs ENO 40, **NNT 43 (25-162)**, y a favor de DAB 220 vs ENO 40, **NNT 43 (25-167)**. Sin embargo, al finalizar el tratamiento, en todos los casos retornaron a sus valores iniciales.

Mejor información ofrece el megaensayo RELY, con pacientes de 71 años (DE 9) con fibrilación auricular, con al menos un factor de riesgo de ACV, en los que se hizo un seguimiento de 1 año de las GOT y GPT, además del registro de los trastornos hepatobiliares en los 2 años de seguimiento (18), tal y como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7: Seguridad hepática tras 1 y 2 años de seguimiento, estudio RELY (18)

RE-LY, Mediana seguimiento 2 años	Dabigatrán 220 n = 6015	Dabigatrán 300 n = 6076	Warfarina objetivo INR 2-3 n = 6022
GOT o GPT > 3 LSN, durante 1 año de seguimiento			
N° (%)	124 / 6015 (2,1%)	117 / 6076 (1,9%)	132 / 6022 (2,2%)
Trastornos hepatobiliares			
N° (%) Graves	33 / 6015 (0,5%)	34 / 6076 (0,6%)	33 / 6022 (0,5%)
N° (%) No graves	101 / 6015 (1,7%)	109 / 6076 (1,8%)	112 / 6022 (1,9%)

2º Actuación en caso de hemorragia mayor con fármacos que no disponen de antídoto. Las heparinas tienen protamina como antídoto parcial, pero dabigatrán no lo tiene, por lo que las medidas en caso de hemorragia mayor son las enérgicas de las emergencias.

El tratamiento de episodios hemorrágicos en estos pacientes es problemático, dado que hay poca evidencia para guiar el manejo, por lo que se sugieren la siguientes medidas genéricas:

Evaluación rápida y continua de la condición del paciente, incluyendo el establecimiento de una eficaz vía aérea, estatus hemodinámico estable y óptima temperatura corporal, pH de la sangre y balance electrolítico, incluyendo el calcio.

Evaluación del estatus de coagulación del paciente (ej., actividad de la cascada de coagulación, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas).

Abordar las causas mecánicas de la hemorragia que pueden requerir enfoques invasivos (ej., endoscopia, radiología, cirugía).

Retirar todos los anticoagulantes desde la cabecera de l cama del paciente y retirar cualquier material restante de las vías intravenosas.

Considerar el uso de agentes prohemostáticos (ej., antifibrinolíticos, desmopresina, factor VIIa recombinante).

Considerar las modalidades que pueden eliminar específicamente el anticoagulante, como diálisis, hemoperfusión, plasmáferesis (19, 20).

C) PRECAUCIONES/CONTRAINDICACIONES.

Dabigatrán 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; tratamiento concomitante con quinidina (4).

1º Precauciones y poblaciones especiales.

La experiencia es limitada o insuficiente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min); ancianos (>75 años); pacientes con enzimas hepáticas > 2 LSN; embarazadas y lactancia.

2º Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

1. Con CYP P450. Dabigatrán no es metabolizado por el sistema del citocromo P450 y no ejerce efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas por esta vía.

2. Con transportadores. Dabigatrán es un sustrato de la glicoproteína-P.

1) Los inhibidores de la glicoproteína-P, como amiodarona, verapamilo y claritromicina, pueden aumentar la concentración plasmática de dabigatrán. Se ha comprobado que el efecto puede minimizarse dosificando dabigatrán al menos 2 horas antes del verapamilo (21). Está contraindicado con quinidina.

2) Los inductores de la glicoproteína-P, como rifampicina o Hierba de San Juan, pueden disminuir la exposición sistémica de dabigatrán. Con digoxina no se han observado cambios clínicamente relevantes.

3. Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios: No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con: heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, HBPM, fondaparinux, desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona y AVK.

4. AINE. Debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINE de semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia (4, 22).

IX. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.

La 8ª edición de la GPC del American College of Chest Physicians hace las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia (2):

1º Para pacientes sometidos a artroplastia programada de reemplazo de cadera, la GPC hace una RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR para la utilización de uno de las siguientes opciones: 1) HBPM, 12 horas antes de la cirugía ó 12 a 24 horas después, para pacientes de alto riesgo de hemorragia, ó 4 a 6 horas después de la cirugía para pacientes de riesgo medio; 2) fondaparinux, de 6 a 24 horas después de la cirugía; ó 3) AVK con dosis ajustada para INR 2,5 (2 a 3), comenzando en el preoperatorio o la noche de la jornada en que se practica la cirugía. Duración del tratamiento al menos 10 días, que puede extenderse hasta 35 días, siendo habitual en la práctica una duración de 28 a 35 días.

2º Para pacientes sometidos a artroplastia programada de reemplazo de rodilla, hace una RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR para la utilización de uno de las siguientes opciones de anticoagulación: HBPM (en una dosis usual para pacientes de alto riesgo), fondaparinux o AVK con dosis ajustada (con el objetivo de INR 2,5 y rango de 2 a 3). Comienzo del tratamiento antes o después de la cirugía, y duración del tratamiento al menos 10 días, que puede extenderse hasta 35 días (2), en función del riesgo de tromboembolismo, siendo habitual en la práctica una duración de 12 a 15 días.

X. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES, CALIFICACIÓN Y RECOMENDACIÓN.

Con todos los datos disponibles hasta hoy, para el perfil de paciente promedio **“Hombre / mujer de 67 años (DE 9)”**, tras nuestro metaanálisis, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre dabigatrán y enoxaparina en

prevención de TEV mayores, muertes por TEV, muertes por todas las causas, hemorragias mayores, hemorragias clínicamente relevantes, hemorragias menores y función hepática (signos y síntomas), tras la cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla. Y de igual forma, a esta misma conclusión hemos llegado cuando comparamos la dosificación de DAB 150 frente a DAB 220, aunque no hemos podido disponer de datos crudos para practicar análisis por subgrupos por de edad, por riesgo de hemorragia y por insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina). El que no hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas no significa equivalencia con enoxaparina, sino un resultado indeterminado o no conclusivo.

XI. LUGAR EN TERAPÉUTICA.

El tratamiento estándar mejor establecido en España sigue siendo la HBPM. En pacientes sin insuficiencia renal grave, dabigatrán puede utilizarse en lugar de la HBPM: a) en caso de trombocitopenia inducida por heparina; o b) cuando, tras el alta hospitalaria, no haya garantía de cumplimiento terapéutico (imposibilidad de autoadministración o de recibir la administración por un profesional sanitario).

En cada individuo se ha de graduar el riesgo de tromboembolismo y de hemorragia antes de cada tratamiento. En caso de que sea necesaria la monitorización de la hemostasia (individuos de alto riesgo), el método para HBPM es la actividad de factor Xa (poco estandarizada) y, de forma orientativa, el TTPA, que está bien estandarizado, mientras que para dabigatrán es el tiempo de trombina, método cuyo rango aún no está estandarizado entre laboratorios. Si, por sobredosificación o respuesta individual, se produce una hemorragia que es necesario revertir, con las HBPM se utiliza su antídoto parcial: la protamina, con dabigatrán, al no contar con antídoto, se utilizan las medidas enérgicas de mantenimiento de la hemostasia.

BIBLIOGRAFÍA.

- White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998; 158:1525-1531
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest June 2008 133:381S-453S; doi:10.1378/chest.08-0656
- Cordell-Smith JA, Williams SC, Harper WM, et al. Lower limb arthroplasty complicated by deep venous thrombosis: prevalence and subjective outcome. J Bone Joint Surg Br 2004; 86:99-101
- Ficha técnica de dabigatrán (Pradaxar®). Boehringer Ingelheim. Laboratorio Astra-Zeneca. Disponible en URL: <http://www.https://sinaem4.agedmed.es/> [consultado el 10-jul-2009]
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk, CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR, for the RE-MODEL Study Group. Oral dabigatrán etexilate vs. subcutaneous enoxaparín for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007;5:2178-85
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC on behalf of RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatrán etexilate vs North American enoxaparín regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2009 Jan;24(1):1-9
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, on behalf of the RE-NOVATE Study Group. Dabigatrán etexilate versus enoxaparín for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007 Sep 15;370(9591):949-56
- Informe de evaluación 2009. Assessment report for Pradaxa, International Nonproprietary Name: dabigatrán etexilate., Procedure No. EMEA/H/C/829. 2009. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf [Consultado 21/07/10]
- Eriksson BI, Friedman RJ. Dabigatrán Etexilate: Pivotal Trials for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:25S-31S. Epub 2009 Jul 31
- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):77-85.
- Friedman RJ, et al, Dabigatrán versus enoxaparín for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: A pooled analysis of three trials, Thromb Res (2010), doi:10.1016/j.thromres.2010.03.021
- Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD005981. DOI: 10.1002/14651858.CD005981.pub2.
- RevMan versión 5.0. Centro Cochrane Iberoamericano. URL: <http://cochrane.es/?q=es/node/269>
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-60.
- Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. Chest 2003; 124 (suppl):379S-385S.
- Strebel N, Prins M, Agnelli G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med 2002; 162:1451-1456
- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo M-L, Ahnfelt L, Piovello F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P for the BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatrán etexilate, compared with enoxaparín for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005; 3: 103-11.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S on behalf of the RELY Study Group. Dabigatrán versus warfarín in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
- Leung LLJ. Anticoagulants other than heparin and warfarín. http://uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=cogulat/8976&selectedTitle=3%7E13&source=search_result [Consultado 11/05/10]
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood. 2008; 111:4871-79
- Informe con ampliaciones (de adición) a la ficha técnica del CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos de Pradaxa (dabigatrán). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_a_uthorisation/human/000829/WC500041063.pdf [consultado 15-jul-2010]
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract. 2010 Jun;64(7):956-67.



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

oficinamedicamento@ses.juntaextremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.

Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres

Tfno: 927 256 222 (centralita)

<http://evalmedicamento.blogspot.com>

Ponente: Elena Candela Marroquín.

Comité de Redacción: Carlos Rubio Villegas, Pedro Luis Rubio Núñez, María Josefa Baquero Barroso, María del Carmen Gómez Santana, Antonio Álvarez Cienfuegos, Antonio Montaña Barrientos y Galo Agustín Sánchez Robles. Consultor Externo: Jorge Groiss Buiza.

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

Addenda con los cálculos del metaanálisis (tablas 2, 3, 4 y 5)

Tabla 2: DAB 150 vs eno 40 ó 60. Hombre, mujer de 67 años (desviación estándar 9 = DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla

		Resumen de los resultados						
Importancia	Evaluación de la calidad		Nº eventos / Nº pacientes			Cálculo por riesgos acumulados		
	Estudio, duración y seguimiento	Heterogeneidad	Grupo experimental Dabigatrán 150 mg/día	Grupo control: Enoxaparina 40 mg/día ó 30 mg/12 horas	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Mortalidad por todas las causas								
9	RE-MOBILIZE		1 / 871 (0,1%)	0 / 868 (0%)	28,6%	No estimable	-0,11% (-0,57 a 0,42)	-871 (239 a -177)
	RE-MODEL		1 / 696 (0,1%)	1 / 685 (0,1%)	38,1%	0,98 (0,06-15,70)	0,00% (-0,68 a 0,68)	43.342 (147 a -146)
	RE-NOVATE		3 / 1156 (0,3%)	0 / 1142 (0%)	33,4%	No estimable	-0,26% (-0,64 a 0,24)	-385 (415 a -157)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	5 / 2723	1 / 2695	100,0%	2,59 (0,47-14,31)		
Mortalidad por TEV								
9	RE-MOBILIZE		0 / 656 (0%)	0 / 668 (0%)	0,0%	No estimable	No estimable	No estimable
	RE-MODEL		1 / 527 (0,2%)	1 / 511 (0,2%)	54,6%	0,97 (0,06-15,46)	0,01% (-0,91 a 0,90)	16831 (111 a -110)
	RE-NOVATE		2 / 888 (0,2%)	0 / 917 (0%)	45,4%	No estimable	-0,23% (-0,67 a 0,37)	-444 (272 a -149)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	3 / 2071	1 / 2096	100,0%	2,07 (0,27-16,03)		
TEV mayor = [TVP proximal + TEP]								
8	RE-MOBILIZE		20 / 649 (3,1%)	15 / 643 (2,3%)	22,0%	1,32 (0,68-2,56)	-0,75 (-2,58 a 1,12)	-134 (89 a -39)
	RE-MODEL		22 / 696 (3,2%)	25 / 685 (3,6%)	30,3%	0,87 (0,49-1,52)	0,49% (-1,50 a 2,45)	205 (41 a -67)
	RE-NOVATE		38 / 1156 (3,3%)	36 / 1142 (3,2%)	47,7%	1,05 (0,67-1,63)	-0,13% (-1,61 a 1,34)	-742 (75 a -62)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	80 / 2501	76 / 2470	100,0%	1,04 (0,76-1,42)		
TEP								
8	RE-MOBILIZE		0 / 649 (0%)	5 / 643 (0,8%)	57,8%	No estimable	0,78% (-0,25 a 1,52)	129 (55 a -397)
	RE-MODEL		1 / 696 (0,1%)	1 / 685 (0,1%)	10,6%	0,98 (0,06-15,70)	0,0% (-0,68 a 0,68)	43342 (147 a -146)
	RE-NOVATE		1 / 1156 (0,1%)	3 / 1142 (0,3%)	31,6%	0,33 (0,03-3,16)	0,18% (-0,34 a 0,61)	-568 (163 a -298)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	2 / 2501	9 / 2470	100,0%	0,26 (0,06-1,05)		
TVP proximal								
7	RE-MOBILIZE		20 / 649 (3,1%)	10 / 643 (1,6%)	22,9%	1,98 (0,93-4,20)	-1,53 (-3,20 a -0,25)	-66 (398 a -31)
	RE-MODEL		21 / 696 (3,0%)	24 / 685 (3,5%)	32,4%	0,86 (0,48-1,53)	0,49% (-1,47 a 2,41)	206 (41 a -68)
	RE-NOVATE		37 / 1156 (3,2%)	33 / 1142 (2,9%)	43,7%	1,11 (0,70-1,76)	-0,31% (-1,75 a 1,13)	_322 (89 a -57)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 34%	78 / 2501	67 / 2470	100,0%	1,16 (0,77-1,75)		
TEV No mayor = TVP distal								
6	RE-MOBILIZE		198 / 649 (30,5%)	148 / 643 (23,0%)	43,5%	1,33 (1,10-1,59)	-7,49% (-2,71 a -12,32)	-13 (-8 a -37)
	RE-MODEL		190 / 524 (36,3%)	168 / 511 (32,9%)	48,1%	1,10 (0,93-1,30)	-3,38% (-9,18 a 2,37)	30 (42 a -11)
	RE-NOVATE		35 / 871 (4,0%)	24 / 894 (2,7%)	8,4%	1,50 (0,90-2,50)	-1,33% (-3,03 a 0,42)	-75 (239 a -33)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 29%	423 / 2044	340 / 2048	100,0%	1,23 (1,05-1,43)		
Hemorragia mayor								
8	RE-MOBILIZE		5 / 871 (0,6%)	12/868 (1,4%)	21,7%	0,42 (0,15-1,17)	0,81% (-0,26 a 1,77)	124 (56 a -382)
	RE-MODEL		9 / 703 (1,3%)	9 / 694	27,8%	0,99 (0,39-2,47)	0,02% (-1,28 a 1,31)	6023 (77 a -78)
	RE-NOVATE		15/1163 (1,3%)	18/1154 (1,6%)	50,6%	0,83 (0,42-1,63)	0,27 (-0,76 a 1,28)	370 (78 a -132)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	29 / 2737	39 / 2716	100,0%	0,75 (0,46-1,21)		
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes								
7	RE-MOBILIZE		22 / 871 (2,5%)	21 / 868 (2,4%)	19,2%	1,04 (0,58-1,88)	-0,11% (-1,62 a 1,41)	-939 (71 a -62)
	RE-MODEL		48 / 703 (6,8%)	37/694 (5,3%)	38,7%	1,28 (0,85-1,94)	-1,50% (-4,03 a 1,06)	-67 (95 a -25)
	RE-NOVATE		55 / 1163 (4,7%)	40 / 1154 (3,5%)	42,1%	1,36 (0,92-2,03)	-1,26 (-2,89 a 0,39)	-79 (258 a -35)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	125 / 2737	98 / 2716	100,0%	1,26 (0,98-1,64)		
Hemorragia menor								
6	RE-MOBILIZE		—	—	—	—	—	—
	RE-MODEL		59/703 (8,4)	69/694 (9,9%)	47,3%	0,84 (0,61-1,18)	1,55% (-1,51 a 4,59)	65 (22 a -66)
	RE-NOVATE		72 / 1163 (6,2%)	74 / 1154 (6,4%)	52,7%	0,97 (0,71-1,32)	0,22% (-1,78 a 2,22)	451 (45 a -56)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	131 / 1866	143 / 1848	100,0%	0,91 (0,72-1,14)		

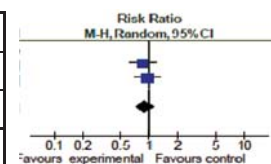
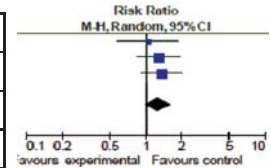
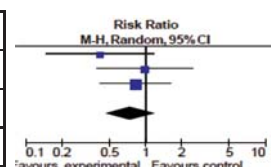
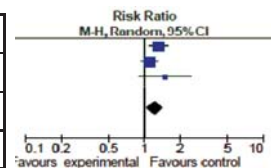
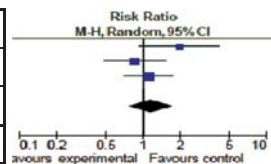
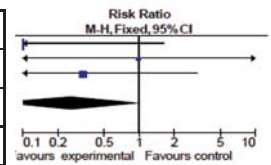
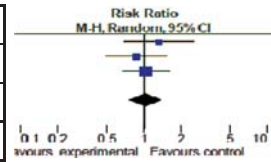
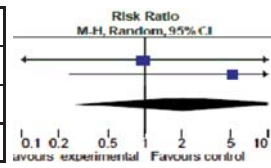
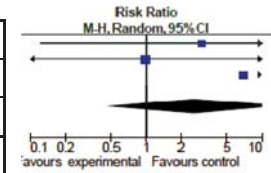


Tabla 3: DAB 220 vs eno 40 ó 60. Hombre, mujer de 67 años (desviación estándar 9 = DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla

		Resumen de los resultados						
Importancia	Evaluación de la calidad		N° eventos / N° pacientes			Cálculo por riesgos acumulados		
	Estudio, duración y seguimiento	Heterogeneidad	Grupo experimental Dabigatrán 220 mg/día	Grupo control: Enoxaparina 40 mg/día ó 30 mg/12 horas	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por riesgos acumulados		
						RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Mortalidad por todas las causas								
9	RE-MOBILIZE		1/857 (0,1%)	0/868 (0%)	28,6%	No estimable	-0,12% (-0,57 a 0,42)	-857 (236 a -176)
	RE-MODEL		1/675 (0,1%)	1/685 (0,1%)	38,1%	1,01 (0,06-16,19)	0,00% (-0,69 a 0,69)	-46.238 (144 a -145)
	RE-NOVATE		3 / 1137 (0,3%)	0 / 1142 (0%)	3,3%	No estimable	-0,26% (-0,64 a 0,25)	-379 (408 a -156)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	5 / 2669	1 / 2695	100,0%	2,65 (0,48-14,63)		
Mortalidad por TEV								
9	RE-MOBILIZE		1 / 618 (0,2%)	0 / 668 (0%)	33,3%	No estimable	-0,17% (-0,77 a 0,60)	-604 (166 a -129)
	RE-MODEL		0 / 506 (0%)	1 / 511 (0,2%)	33,3%	No estimable	0,20% (-0,71 a 0,98)	511 (103 a -141)
	RE-NOVATE		1 / 909 (0,1%)	0 / 917 (0%)	33,3%	No estimable	-0,11% (-0,54 a 0,40)	-909 (250 a -186)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	2 / 2033	1 / 2096	100,0%	1,49 (0,23-9,44)		
TEV mayor = [TVP proximal + TEP]								
8	RE-MOBILIZE		20 / 604 (3,3%)	15 / 643 (2,3%)	29,5%	1,42 (0,73-2,75)	-0,98% (-2,86 a 0,99)	-102 (101 a -35)
	RE-MODEL		14 / 675 (2,1%)	25 / 685 (3,6%)	30,2%	0,57 (0,30-1,08)	1,58% (-0,30 a 3,38)	63 (30 a -330)
	RE-NOVATE		29 / 1137 (2,6%)	36 / 1142 (3,2%)	40,3%	0,81 (0,50-1,31)	0,60% (-0,81 a 1,99)	166 (50 a -124)
Total	N° estudios: 3	I ² = 48%	63 / 2416	76 / 2470	100,0%	0, (0,53-1,38)		
TEP								
8	RE-MOBILIZE		6 / 604 (1,0%)	5 / 643 (0,8%)	54,9%	1,28 (0,39-4,16)	-0,22% (-1,38 a 1,02)	-463 (98 a -73)
	RE-MODEL		0 / 675 (0%)	1 / 685 (0,1%)	7,5%	No estimable	0,15% (-0,53 a 0,72)	685 (138 a -189)
	RE-NOVATE		5 / 1137 (0,4%)	3 / 1142 (0,3%)	37,6%	1,67 (0,40-6,99)	-0,18% (-0,74 a 0,43)	-565 (321 a -135)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	1 / 2416	9 / 2470	100,0%	1,28 (0,53-3,07)		
TVP proximal								
7	RE-MOBILIZE		14 / 604 (2,3%)	10 / 643 (1,6%)	24,8%	1,49 (0,67-3,33)	-0,76% (-2,35 a 0,93)	-131 (108 a -43)
	RE-MODEL		14 / 675 (2,1%)	24 / 685 (3,5%)	32,9%	0,59 (0,31-1,13)	1,43% (-0,43 a 3,22)	70 (31 a -235)
	RE-NOVATE		24 / 1137 (2,1%)	33 / 1142 (2,9%)	42,4%	0,73 (0,43-1,23)	0,78% (-0,55 a 2,08)	128 (48 a -181)
Total	N° estudios: 3	I ² = 38%	52 / 2416	67 / 2470	100,0%	0,81 (0,51-1,31)		
TEV No mayor = TVP distal								
6	RE-MOBILIZE		167 / 604 (27,6%)	148 / 643 (23,0%)	43,3%	1,20 (0,99-1,45)	-4,63% (0,19 a -9,46)	-22 (-11 a 535)
	RE-MODEL		168 / 503 (33,4%)	168 / 511 (32,9%)	51,8%	1,02 (0,85-1,21)	-0,52% (-6,30 a 5,26)	-191 (19 a -16)
	RE-NOVATE		22 / 874 (2,5%)	24 / 894 (2,7%)	4,9%	0,94 (0,53-1,66)	0,17% (-1,37 a 1,70)	597 (59 a -73)
Total	N° estudios: 3	I ² = 29%	357 / 1981	340 / 2048	100,0%	1,09 (0,96-1,23)		
Hemorragia mayor								
8	RE-MOBILIZE		5 / 857 (0,6%)	12 / 868 (1,4%)	24,7%	0,42 (0,15-1,19)	0,80% (-0,27 a 1,77)	124 (56 a -382)
	RE-MODEL		10 / 679 (1,5%)	9 / 694 (1,3%)	30,1%	1,14 (0,46-2,78)	-0,18% (-1,51 a 1,19)	-568 (84 a -66)
	RE-NOVATE		23 / 1146 (2,0%)	18 / 1154 (1,6%)	45,1%	1,29 (0,70-2,17)	-0,45% (-1,56 a 0,69)	-224 (144 a -64)
Total	N° estudios: 3	I ² = 41%	38 / 2682	39 / 2716	100,0%	0,94 (0,51-1,75)		
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes								
7	RE-MOBILIZE		23 / 857 (2,7%)	21 / 868 (2,4%)	20,7%	1,11 (0,62-1,99)	-0,26% (-1,80 a 1,29)	-378 (78 a -56)
	RE-MODEL		40 / 679 (5,9%)	37 / 694 (5,3%)	37,5%	1,10 (0,72-1,71)	-0,56% (-3,03 a 1,93)	-179 (52 a -33)
	RE-NOVATE		48 / 1146 (4,2%)	40 / 1154 (3,5%)	41,8%	1,21 (0,80-1,82)	-0,72% (-2,21 a 0,88)	-138 (113 a -43)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	111 / 2682	98 / 2716	100,0%	1,15 (0,88-1,50)		
Hemorragia menor								
6	RE-MOBILIZE		—	—	—	—	—	—
	RE-MODEL		60 / 679 (8,8%)	69 / 694 (9,9%)	48,0%	0,89 (0,64-1,24)	1,11% (-2,00 a 4,24)	90 (24 a -50)
	RE-NOVATE		70 / 1146 (6,1%)	74 / 1154 (6,4%)	52,0%	0,95 (0,69-1,31)	0,30% (-1,69 a 2,30)	329 (43 a -59)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	130 / 1825	143 / 1848	100,0%	0,92 (0,73-1,16)		

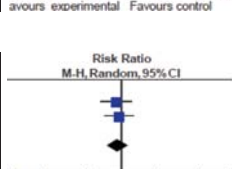
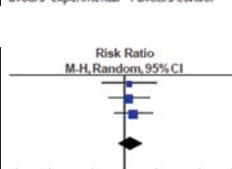
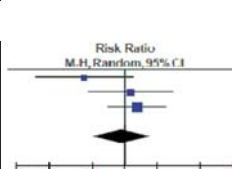
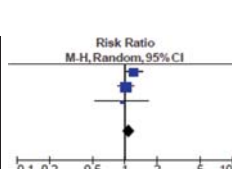
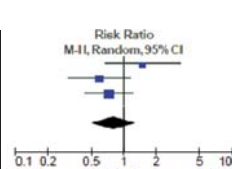
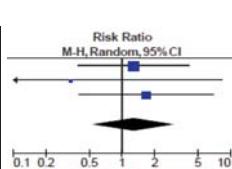
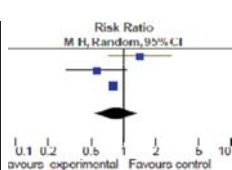
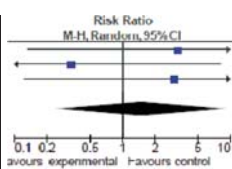
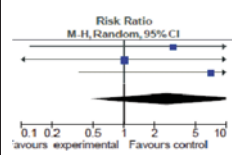


Tabla 4: DAB 150 ó 220 vs eno 40 ó 60. Hombre, mujer de 67 años (desviación estándar 9 = DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla

			Resumen de los resultados					
Importancia	Evaluación de la calidad		N° eventos / N° pacientes			Cálculo por riesgos acumulados		
	Estudio, duración y seguimiento	heterogeneidad	Grupo experimental Dabigatrán 150 mg/día ó 220 mg/día	Grupo control: Enoxaparina 40 mg/día ó 30 mg/12 horas	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)			
						RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Mortalidad por todas las causas								
9	RE-MOBILIZE		2 / 1728 (0,1%)	0 / 868 (0,0%)	26,9%	No estimable	-0,12% (-0,56 a 0,19)	-864 (528 a -177)
	RE-MODEL		2 / 1371 (0,1%)	1 / 685 (0,1%)	43,1%	1,00 (0,09-11)	0,00% (-0,68 a 0,48)	939135 (248 a -146)
	RE-NOVATE		6 / 2293 (0,3%)	0 / 1142 (0,0%)	30,0%	No estimable	-0,26% (-0,63 a 0,05)	-382 (2155 a -160)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	10 / 5392	1 / 2695	100,0%	2,24 (0,46-10,83)		
Mortalidad por TEV								
9	RE-MOBILIZE		1 / 1274 (0,1%)	0 / 668 (0%)	28,6%	No estimable	-0,08% (-0,65 a 0,29)	-1274 (349 a -153)
	RE-MODEL		1 / 1033 (0,1%)	1 / 511 (0,2%)	38,1%	0,49 (0,03-7,89)	0,10% (-0,81 a 0,58)	1011 (173 a -124)
	RE-NOVATE		3 / 1797 (0,1%)	0 / 917 (0%)	33,3%	No estimable	-0,17 (-0,60 a 0,16)	-599 (642 a -167)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	5 / 4104	1 / 2096	100,0%	1,33 (0,24-7,36)		
TEV mayor = [TVP proximal + TEP]								
8	RE-MOBILIZE		40 / 1253 (3,2%)	15 / 643 (2,3%)	24,8%	1,37 (0,76-2,46)	-0,86% (-2,56 a 0,59)	-116 (169 a -39)
	RE-MODEL		36 / 1371 (2,6%)	25 / 685 (3,6%)	31,5%	0,72 (0,44-1,19)	1,02 (-0,81 A 2,55)	98 (39 A -124)
	RE-NOVATE		67 / 2293 (2,9%)	36 / 1142 (3,2%)	43,7%	0,93 (0,62-1,38)	0,23% (-1,10 a 1,39)	434 (72 a -91)
Total	N° estudios: 3	I ² = 25%	143 / 4917	76 / 2470	100,0%	0,94 (0,68-1,30)		
TEP								
8	RE-MOBILIZE		6 / 1253 (0,5%)	5 / 643 (0,8%)	52,3%	0,62 (0,19-2,01)	0,30% (-0,76 a 1,02)	335 (98 a -131)%
	RE-MODEL		1 / 1371 (0,1%)	1 / 685 (0,1%)	9,5%	0,50 (0,03-7,98)	0,07% (-0,61 a 0,43)	1369 (231 a -165)
	RE-NOVATE		6 / 2293 (0,3%)	3 / 1142 (0,3%)	38,2%	1,00 (0,25-3,98)	0,00% (-0,53 a 0,35)	96985 (282 a -190)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	13 / 4917	9 / 2470	100,0%	0,73 (0,31-1,71)		
TVP proximal								
7	RE-MOBILIZE		34 / 1253 (2,7%)	10 / 643 (1,6%)	24,3%	1,74 (0,87-3,51)	-1,16% (-2,65 a 0,11)	-86 (894 a -38)
	RE-MODEL		35 / 1371 (2,6%)	24 / 685 (3,5%)	34,5%	0,73 (0,44-1,21)	0,95% (-0,85 a 2,54)	105 (41 a -117)
	RE-NOVATE		61 / 2293 (2,7%)	33 / 1142 (2,9%)	41,2%	0,92 (0,61-1,40)	0,23% (-1,05 a 1,34)	436 (75 a -95)
Total	N° estudios: 3	I ² = 50%	130 / 4917	67 / 2400	100,0%	0,99 (0,64-1,53)		
TEV No mayor = TVP distal								
6	RE-MOBILIZE		365 / 1253 (29,1%)	148 / 643 (23,0%)	43,1%	1,27 (1,07-1,49)	-6,11% (-10,31 a -2,09)	-16 (-48 a -10)
	RE-MODEL		358 / 1027 (34,9%)	168 / 511 (32,9%)	49,8%	1,06 (0,87-1,29)	-1,98% (-7,05 a 2,94)	-50 (34 a -14)
	RE-NOVATE		57 / 1745 (3,3%)	24 / 894 (2,7%)	7,1%	1,22 (0,76-1,95)	-0,50% (-2,06 a 0,70)	-172 (142 a -49)
Total	N° estudios: 3	I ² = 20%	780 / 4025	340 / 2048	100,0%	1,16 (1,02-1,31)		
Hemorragia mayor								
8	RE-MOBILIZE		10 / 1728 (0,6%)	12 / 868 (1,4%)	27,8%	0,42 (0,18-0,97)	0,80% (0,05 a 1,13)	124 (77 a 2067)
	RE-MODEL		19 / 1382 (1,4%)	9 / 694 (1,3%)	29,8%	1,06 (0,48-2,34)	-0,08% (-1,33 a 0,90)	-1282 (111 a -75)
	RE-NOVATE		38 / 2309 (1,6%)	18 / 1154 (1,6%)	42,4%	1,06 (0,68-1,84)	-0,09% (-1,08 a 0,75)	-1164 (134 a -92)
Total	N° estudios: 3	I ² = 45%	67 // 5419	39 / 2716	100,0%	0,82 (0,47-1,43)		
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes								
7	RE-MOBILIZE		45 / 1728 (2,6%)	21 / 868 (2,4%)	20,3%	1,08 (0,65-1,80)	-0,18% (-1,60 a 3,47)	-541 (99 a -63)
	RE-MODEL		88 / 1382 (6,4%)	37 / 694 (5,3%)	38,2%	1,19 (0,82-1,75)	-1,04% (-3,29 a 0,98)	-97 (102 a -30)
	RE-NOVATE		103 / 2309 (4,5%)	40 / 1154 (3,5%)	41,4%	1,29 (0,90-1,84)	-0,99% (-2,44 a 0,38)	-101 (333 a -41)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	236 / 5419	98 / 2716	100,0%	1,21 (0,96-1,52)		
Hemorragia menor								
6	RE-MOBILIZE		—	—	—	—	—	—
	RE-MODEL		119 / 1382 (8,6%)	69 / 694 (9,9%)	48,2%	0,87 (0,65-1,16)	1,33% (-1,48 a 3,90)	75 (26 a -68)
	RE-NOVATE		142 / 2309 (6,1%)	74 / 1154 (6,4%)	51,8%	0,96 (0,73-1,26)	0,26% (-1,55 a 1,92)	381 (52 a -65)
Total	N° estudios: 3	I ² = 0%	261 / 3691	143 / 1848	100,0%	0,91 (0,75-1,11)		

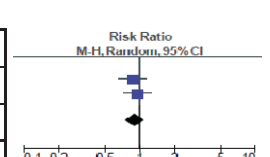
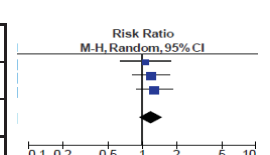
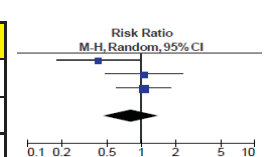
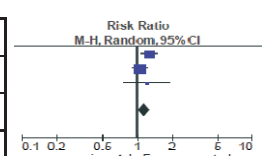
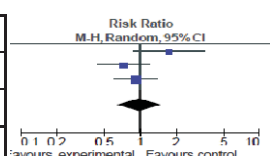
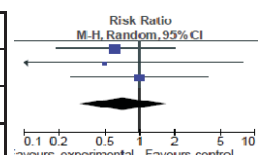
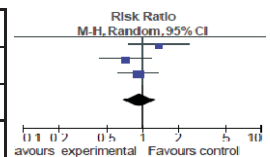
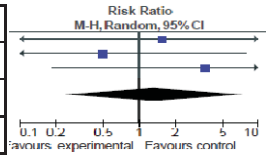
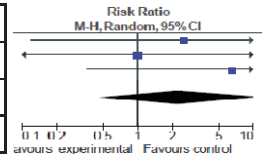


Tabla 5: DAB 150 vs DAB 220. Hombre, mujer de 67 años (desviación estándar 9 = DE 9) para prevención de TEV por cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla

			Resumen de los resultados					
Importancia	Evaluación de la calidad		Nº eventos / Nº pacientes			Cálculo por riesgos acumulados		
	Estudio, duración y seguimiento	heterogeneidad	Grupo Dabigatrán 150 mg/día	Grupo Dabigatrán 220 mg/día	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)			
						RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Mortalidad por todas las causas								
9	RE-MOBILIZE		1 / 871 (0,1%)	1 / 857 (0,1%)	20,0%	1,00 (0,07-13,50)	0,00% (-0,54 a 0,54)	188789 (185 a -184)
	RE-MODEL		1 / 696 (0,1%)	1 / 675 (0,1%)	20,0%	0,97 (0,06-15,47)	0,00% (-0,69 a 0,68)	22371 (147 a -145)
	RE-NOVATE		3 / 1156 (0,3%)	3 / 1137 (0,3%)	60,0%	0,98 (0,20 a 4,86)	0,00% (-0,53 a 0,53)	23059 (187 a -188)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	5 / 2723	5 / 2669	100,0%	0,98 (0,28-3,38)		
Mortalidad por TEV								
9	RE-MOBILIZE		0 / 656 (0%)	1 / 618 (0,2%)	26,5%	No estimable	0,16% (-0,59 a 0,76)	618 (132 a -170)
	RE-MODEL		1 / 527 (0,2%)	0 / 506 (0%)	26,5%	No estimable	-0,19% (-0,96 a 0,69)	22371 (147 a -145)
	RE-NOVATE		2 / 888 (0,2%)	1 / 909 (0,1%)	47,1%	2,05 (0,19-22,54)	-0,12 (-0,65 a 0,48)	-868 (207 a -154)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	3 / 2071	2 / 2023	100,0%	1,36 (0,26-7,07)		
TEV mayor = [TVP proximal + TEP]								
8	RE-MOBILIZE		20 / 649 (3,1%)	20 / 604 (3,3%)	28,7%	0,93 (0,51-1,71)	0,23% (-1,82 a 2,23)	436 (45 a -55)
	RE-MODEL		22 / 696 (3,2%)	14 / 675 (2,1%)	24,3%	1,52 (0,79-2,95)	-1,09% (-2,83 a 0,70)	-92 (143 a -35)
	RE-NOVATE		38 / 1156 (3,3%)	29 / 1137 (2,6%)	47,0%	1,35 (0,84-2,19)	-1,09% (-2,84 a 0,70)	-92 (142 a -35)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	80 / 2501	63 / 2416	100,0%	1,22 (0,88-1,70)		
TEP								
8	RE-MOBILIZE		0 / 649 (0%)	6 / 604 (1,0%)	30,4%	No estimable	0,99% (-0,16 a 1,79)	101 (56 a -612)
	RE-MODEL		1 / 696 (0,1%)	0 / 675 (0%)	26,1%	No estimable	-0,14% (-0,72 a 0,52)	-696 (192 a -139)
	RE-NOVATE		1 / 1156 (0,1%)	5 / 1137 (0,4%)	43,5%	0,20 (0,02-1,68)	0,35% (-0,24 a 0,83)	-67 (419 a -31)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 34%	2 / 2501	1 / 2416	100,0%	0,29 (0,04-1,99)		
TVP proximal								
7	RE-MOBILIZE		20 / 649 (3,1%)	14 / 604 (2,3%)	26,4%	1,33 (0,66-2,68)	-0,76% (-2,64 a 1,11)	-131 (90 a -38)
	RE-MODEL		21 / 696 (3,0%)	14 / 675 (2,1%)	26,9%	1,45 (0,75-2,84)	-0,94% (-2,67 a 0,82)	-106 (122 a -38)
	RE-NOVATE		37 / 1156 (3,2%)	24 / 1137 (2,1%)	46,7%	1,52 (0,81-2,52)	-1,09% (-2,42 a 0,28)	-92 (362 a -41)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	78 / 2501	52 / 2416	100,0%	1,45 (1,02-2,05)	Para Riesgo basal 2,1%, el NND =>	NND 99 (53 a 999)
TEV No mayor = TVP distal								
6	RE-MOBILIZE		198 / 649 (30,5%)	167 / 604 (27,6%)	45,9%	1,10 (0,91-1,34)	-2,86% (-7,90 a 2,14)	-35 (47 a -13)
	RE-MODEL		190 / 524 (36,3%)	168 / 503 (33,4%)	49,1%	1,09 (0,92-1,28)	-2,86% (-8,69 a 2,93)	-35 (34 a -12)
	RE-NOVATE		35 / 871 (4,0%)	22 / 874 (2,5%)	5,0%	1,60 (0,94-2,70)	-1,50% (-3,19 a 0,24)	-67 (419 a -31)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	423 / 2044	357 / 1981	100,0%	1,12 (0,99-1,25)		
Hemorragia mayor								
8	RE-MOBILIZE		5 / 871 (0,6%)	5 / 857 (0,6%)	15,2%	0,98 (0,33-3,16)	0,01% (-0,83 a 0,84)	10664 (119 a -120)
	RE-MODEL		9 / 703 (1,3%)	10 / 679 (1,5%)	29,0%	0,87 (0,36-2,13)	0,19% (-1,17 a 1,51)	519 (66 a -86)
	RE-NOVATE		15 / 1163 (1,3%)	23 / 1146 (2,0%)	55,8%	0,64 (0,34-1,23)	0,72% (-0,39 a 1,78)	139 (56 a -255)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	29 / 2737	38 / 2682	100,0%	0,75 (0,46-1,21)		
Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes								
7	RE-MOBILIZE		22 / 871 (2,5%)	23 / 857 (2,7%)	18,7%	0,94 (0,54-1,63)	0,16% (-1,41 a 1,71)	633 (59 a -71)
	RE-MODEL		48 / 703 (6,8%)	40 / 679 (5,9%)	37,8%	1,16 (0,77-1,74)	-0,94% (-3,55 a 1,67)	-107 (60 a -28)
	RE-NOVATE		55 / 1163 (4,7%)	48 / 1146 (4,2%)	43,5%	1,13 (0,77-1,65)	-0,54% (-2,25 a 1,17)	-185 (86 a -45)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	125 / 2737	111 / 2682	100,0%	1,10 (0,86-1,41)		
[Hemorragia mayor + Eventos hemorrágicos clínicamente relevantes]								
7	RE-MOBILIZE		27 / 871 (3,1%)	28 / 857 (3,3%)	17,6%	0,95 (0,56-1,68)	0,17% (-1,54 a 1,86)	598 (54 a -65)
	RE-MODEL		57 / 703 (8,1%)	50 / 679 (7,4%)	35,8%	1,10 (0,76-1,59)	-0,74% (-3,60 a 2,10)	-134 (48 a -28)
	RE-NOVATE		70 / 1163 (6,0%)	71 / 1146 (6,2%)	46,6%	0,97 (0,71-1,34)	0,18% (-1,80 a 2,15)	566 (47 a -56)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	154 / 2737	149 / 2682	100,0%	1,01 (0,81-1,26)		
Hemorragia menor								
6	RE-MOBILIZE		—	—	—	—	—	—
	RE-MODEL		59 / 703 (8,4%)	60 / 679 (8,8%)	46,3%	0,95 (0,67-1,34)	0,44% (-2,55 a 3,42)	225 (29 a -39)
	RE-NOVATE		72 / 1163 (6,2%)	70 / 1146 (6,1%)	53,7%	1,01 (0,74-1,39)	-0,08% (-2,06 a 1,89)	-1209 (53 a -48)
Total	Nº estudios: 3	I ² = 0%	131 / 1866	130 / 1825	100,0%	0,98 (0,78-1,24)		

