



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

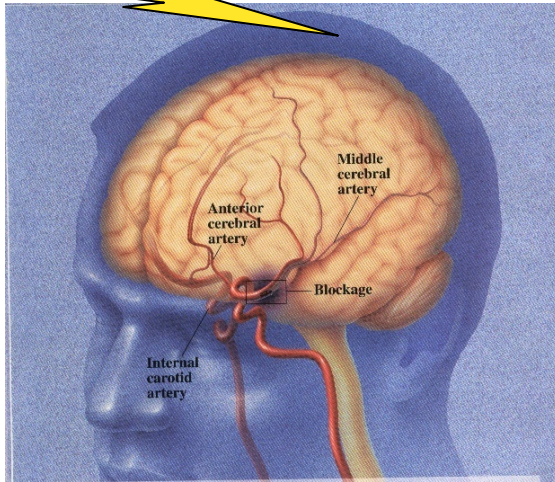
XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



“Implicaciones clínicas de los últimos subanálisis del estudio RELY”.

**Dra Nuria Ruiz-Gimenez Arrieta.
Hospital de la Princesa. Madrid**

INTRODUCCION



- **FA es la arritmia más frecuente**
 - **Afecta al 1-2% de la población general.**
 - **Su prevalencia incrementa con edad: hasta el 15% en > 80^a.**
- **Causa la quinta parte de todos los ictus.**
- **Los ictus relacionados con FA:**
 - **Tienen mayor gravedad, mortalidad (20%).**
 - **Mayor discapacidad (60%)**
 - **Mayor propensión a sufrir recurrencias.**



INTRODUCCION

- Los antagonistas de la vit k han sido durante décadas la terapia más eficaz en la prevención de ictus en pacientes con FA.
- Reducen 64 % los eventos tromboembólicos, la mortalidad, la discapacidad y las recurrencias.
- Guías: Nivel de evidencia IA.
- Sin embargo su uso esta limitado por sus inconvenientes.

Circulation American Heart Association
Learn and Live.
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Sintrom 4 mg
Acenocumarol comprimidos

Warfarina
Warfarina Sng
10 Tabletas

Geigy

of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association, A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Interventional Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group
on, Kathryn A. Taubert, Michael Devere, Peter H. Lockhart, Larry M. Shaw, Leifson, Ann Rodgers, Christopher H. Cabell, Masaru Takahashi, Hiramani, Jane W. Newburger, Brian L. Strom, Lloyd V. Tanzi, Michael H.C. Brown, Thomas Pollack, Stanford T. Shalman, Anne H. Rowley, Patricia Ferrerri, Timothy Gardner, David Goff, David F. Durack and the Scientific Affairs of the American Dental Association has approved a guideline as it relates to dentistry. In addition, this guideline has been endorsed by the American Academy of Pediatrics, Infectious Disease Society of America, the American Society of Hypertension, and the American Society of Nephrology.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75224
Copyright © 2007 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

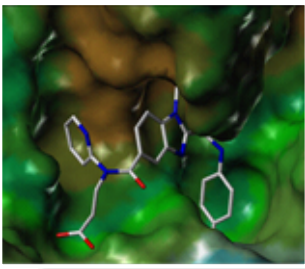
The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1736>

Information about subscribing to Circulation is online at
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 531 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2408. Phone: 410-528-8576. Fax: 410-528-8552. E-mail: wiley_lww_permissions@wolterskluwer.com

Limitaciones de AVK

- Respuesta impredecible
- Rango terapéutico estrecho.
- Interacciones con drogas y restricciones dietéticas
- Necesidad de monitorizar su efecto anticoagulante.
- Ajuste de dosis frecuentes



Dabigatran etexilato

El primero aprobado por la FDA y la EMA para la FA

- o **Potente inhibidor reversible de la trombina (FIIa)**
- o **Profármaco oral**
- o **Farmacocinética predecible.**
- o **Dosis fijas: 2 veces al día.**
- o **Perfil sin restricciones dietéticas**
- o **Mínima interacción con otros fármacos**
- o **No necesita de monitorización regular**

- **Ausencia de antídoto específico**
- **Eliminación renal (85%)**
- **Frecuencia de dispepsia (cápsula de ácido tartárico + absorción pH ácido).**
- **Dificultad para valorar adherencia (2 tomas diarias sin controles periódicos).**
- **Coste.**
- **Falta de datos a largo plazo**



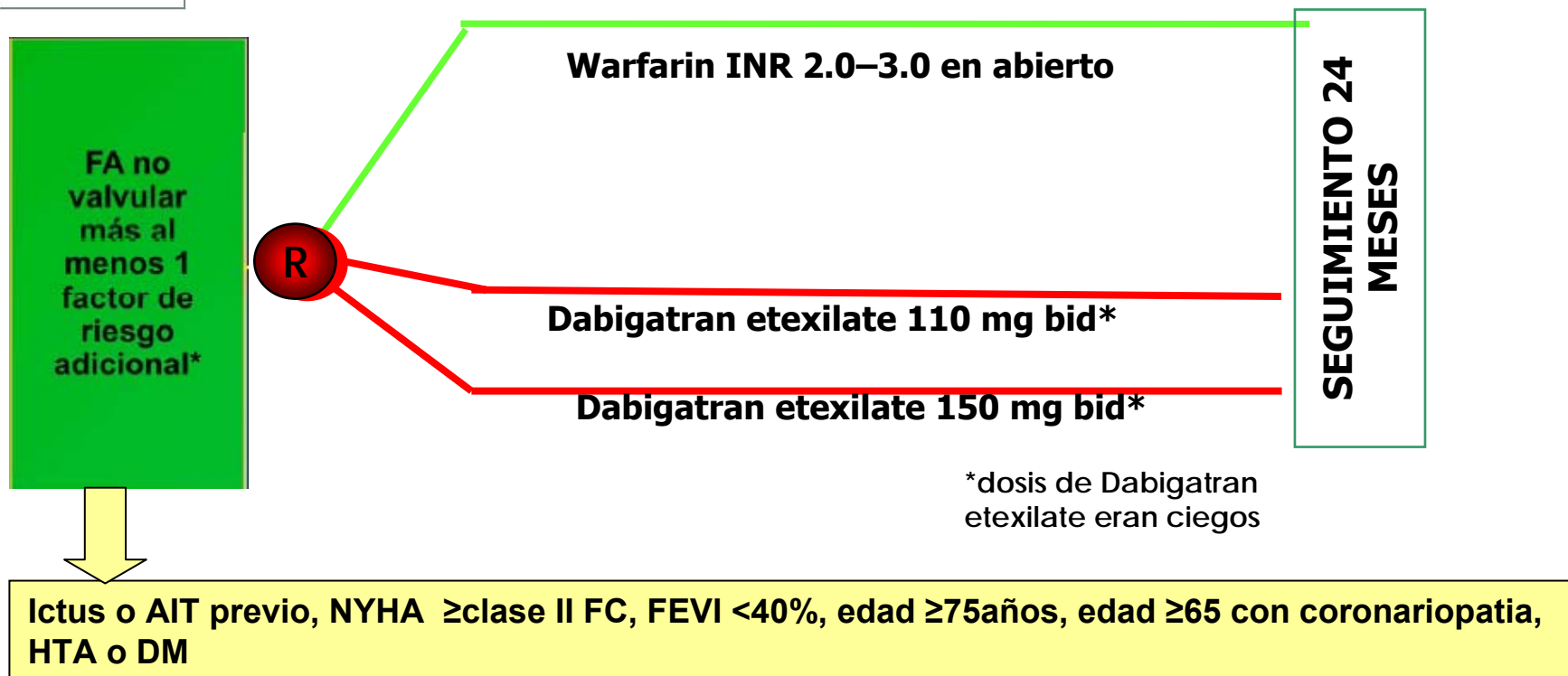
RELYTM

*Study of stroke
prevention in
atrial fibrillation*

Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo

- **El mayor estudio realizado hasta la fecha en FA**
- **18.113 pacientes durante 2 años**
- **951 centros en 44 países**
- **Diciembre 2005 a marzo de 2009.**

Dabigatran etexilato frente a warfarina



- **Diseño PROBE (prospectivo, aleatorizado, abierto y con criterios de valoración ciego) y de no-inferioridad.**
- **Variables principales: ictus y embolismo sistémico; hemorragia grave.**

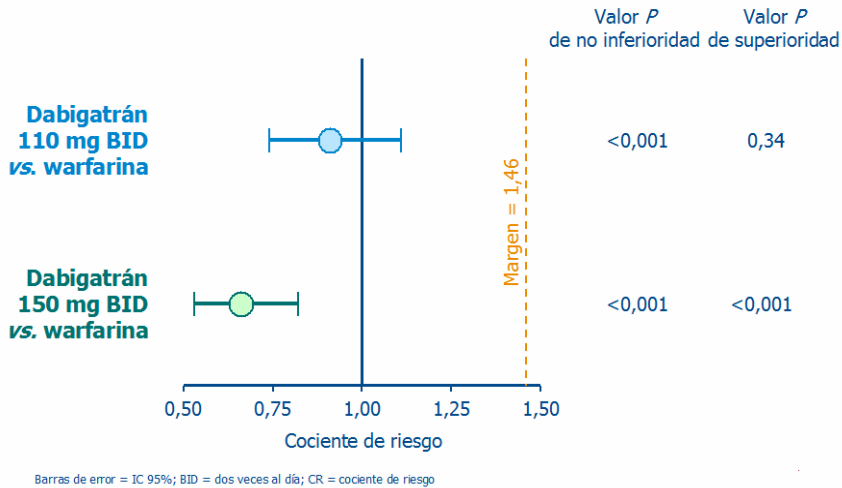
Características basales

Características	Dabigatrán 110 mg BID	Dabigatrán 150 mg BID	warfarina	Total
Aleatorizado (n)	6.015	6.076	6.022	18.113
Edad media (años)	71,4	71,5	71,6	71,5
Hombres (%)	64,3	63,2	63,3	63,6
Puntuación CHADS ₂ (media)	2,1	2,2	2,1	2,1
0/1 (%)	32,6	32,2	30,9	
2 (%)	34,7	35,2	37,0	
3+ (%)	32,7	32,6	32,1	
Ictus/AIT previo (%)	19,9	20,3	19,8	20
IM previo (%)	16,8	16,9	16,1	16,6
ICC (%)	32,2	31,8	31,9	32
AAS basal (%)	40,0	38,7	40,6	40
Sin tratamiento previo con warfarina (%)	50,1	50,2	48,6	49

AAS = ácido acetilsalicílico; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; IM = infarto miocárdico; AIT = ataque isquémico transitorio; BID = dos veces al día

Resultados globales:

Ictus o embolismo sistémico (ES)



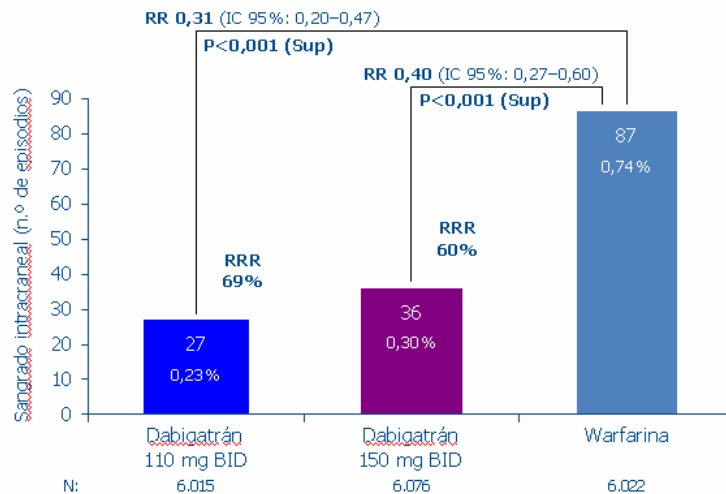
Ictus/embolismo sistémico:

- Tasas comparables con DB 110 mg vs. warfarina
- Reducción estadísticamente significativa con DB 150 mg vs. warfarina

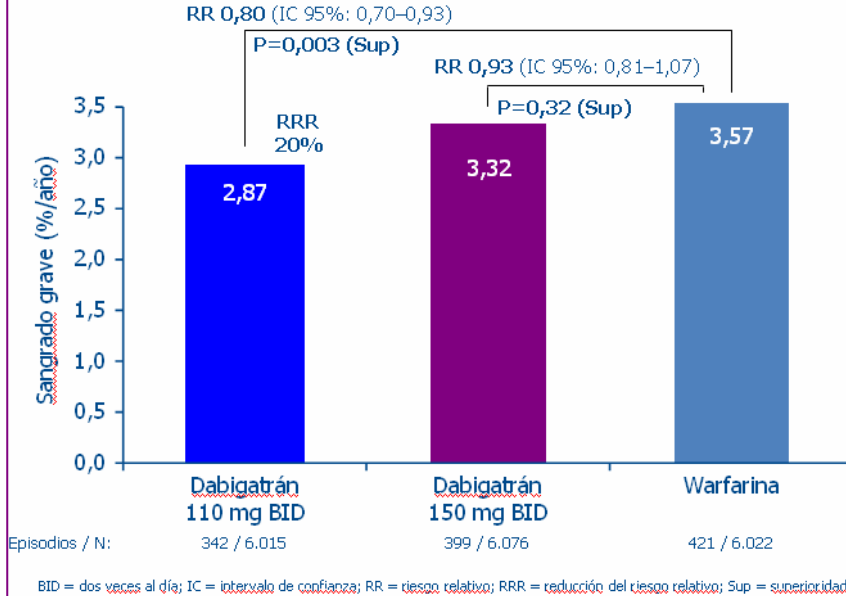
Ictus hemorrágico e Hemorragia intracranial

- Reducción estadísticamente significativa con ambas dosis.

Hemorragia intracranial



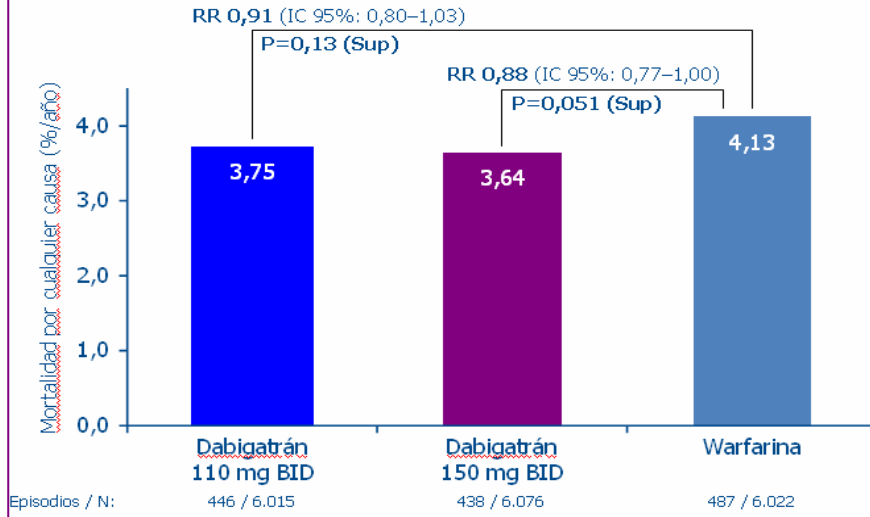
Sangrado grave



Hemorragia grave:

- Reducción estadísticamente significativa con DB 110 mg vs. Warfarina.
- Tasas comparables de sangrado grave DB 150 mg vs. Warfarina.

Mortalidad vascular y por cualquier causa



- Tasas comparables ambas dosis

Efectos Adversos:

- Índices de abandono: Superiores con dabigatran 21% vs 17%
- Dispepsia: 11% vs 5,8%
- IAM: 0,74% vs 0,53

Conclusiones RELY

- Dabigatrán etexilato ha demostrado ser una alternativa útil a la warfarina.
- Ambas dosis de dabigatrán ofrecen ventajas distintas y complementarias respecto a warfarina
 - Dosis de 150 mg dos veces al día: mayor eficacia con misma seguridad
 - Dosis de 110 mg dos veces a día: mayor seguridad con una eficacia similar
 - Beneficio clínico neto similar entre las dos dosis de dabigatrán



Fig 2. Ct-scan imaging with multiple intracerebral hemorrhages.



**¿Existen diferencias en los subgrupos
incluidos en el RELY?**

Subestudios



¿Influye la experiencia en el manejo de la warfarina en los resultados de eficacia y seguridad del dabigatran frente a la warfarina?



Dabigatran vs Warfarina en pacientes naive o experimentados con AVK

- **Pacientes experimentados a avK han pasado el " periodo de stress inicial" y han demostrado la habilidad de ajustarse al régimen de anticoagulación.**
- **Subestudio predeterminado compara los resultados del RELY en dos cohortes de pacientes: con/sin experiencia con warfarina.**
- **Se definió cohorte de "sin warfarina previa o *naive*" si la exposición al fármaco era igual o inferior a 62 días. El 33% nunca habían tomado VKA.**

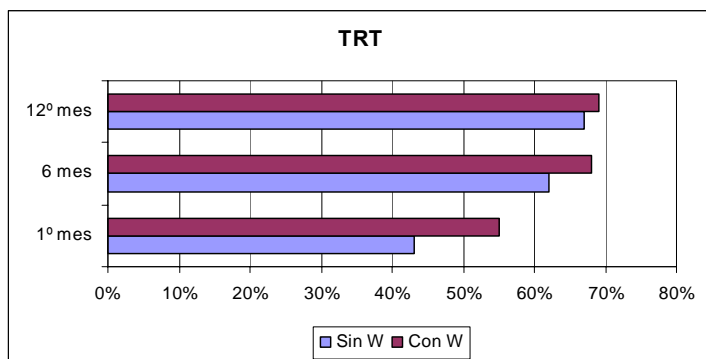


© Can Stock Photo - csp4844647

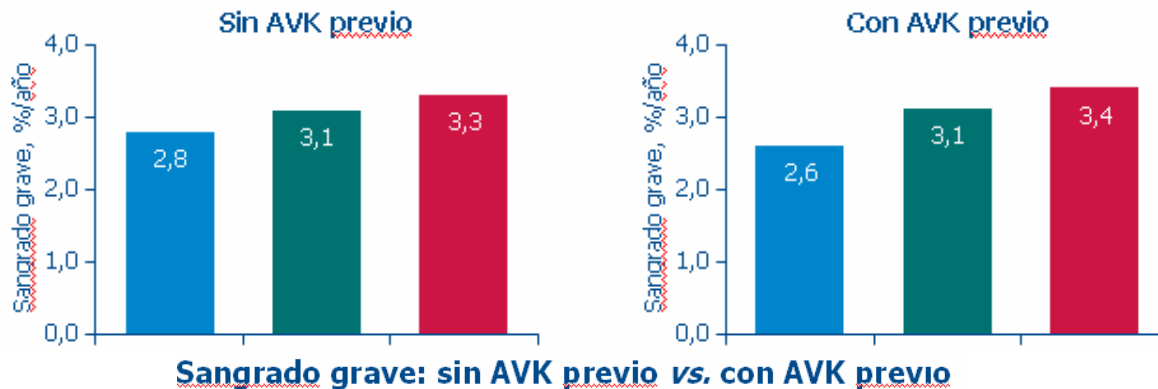
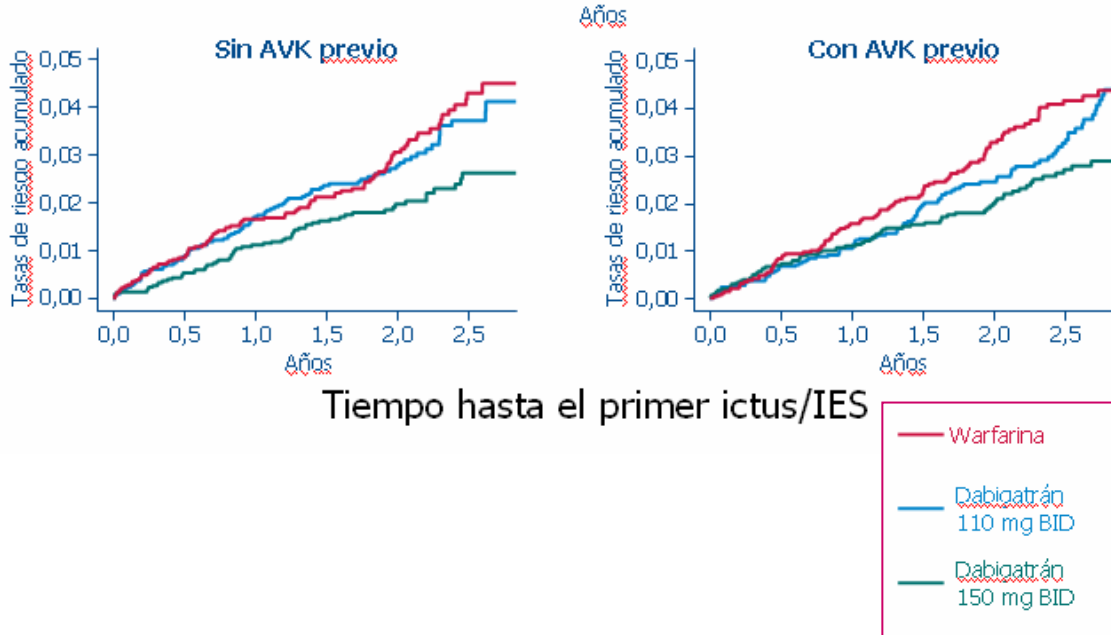
Pacientes naive frente a experimentados con AVK en RE-LY



- **Cohorte de pacientes "naive" para AVK :**
 - **Más mujeres, menos DM , más HTA, y con mayor uso de aspirina previa.**
 - **Mayor tasa de abandono durante seguimiento (en los 3 grupos de tt^o).**
- **Cohorte "con warfarina previa":**
 - **Consiguieron mejor control de la anticoagulación: TRT más alto en los primeros meses.**
 - **Frecuente tasa de abandono del DB por dispepsias.**



Dabigatrán y warfarina en pacientes con FA naíve y experimentados con AVK



- No se encontró interacciones significativas entre los resultados de E y S del tt^o y el uso previo de AVK.
- La exposición previa a terapia con AVK no influye en el beneficio de dabigatran a cualquier dosis cuando se compara con la warfarina.

Implicaciones clínicas

- **Dabigatran alternativa segura y eficaz a la warfarina en pacientes tanto sin han sido o no tratados previamente con AVK.**
- **Antes de decidir cambiar el tratamiento anticoagulante en pacientes con buena respuesta con AVK se debe tener en cuenta otros factores: control INR y riesgo de hemorragia entre otros.**



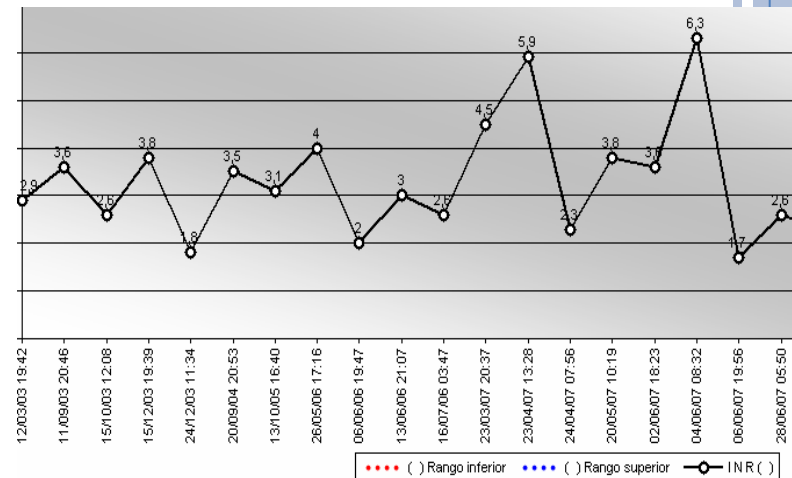
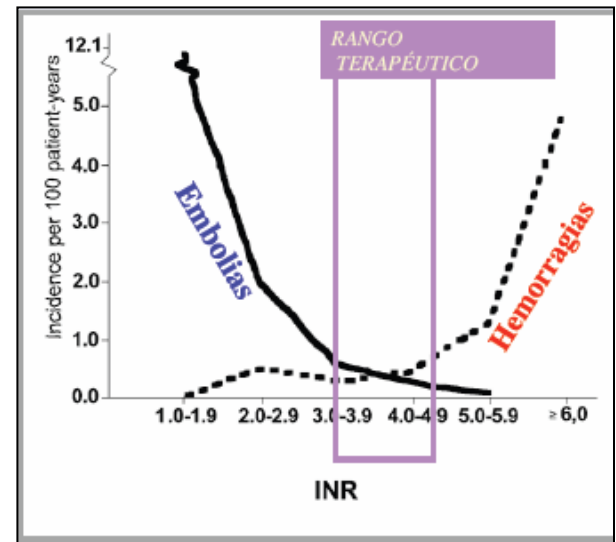
- **Si riesgo hemorrágico elevado – valorar dabigatran a dosis bajas dado su menor riesgo de sangrado.**
- **Si riesgo de hemorragia bajo y buen control INR, no parece justificado dicho cambio. Alta tasa de abandono con dabigatran por EA gastrointestinales.**

¿Influye un mejor o peor control de la anticoagulación en los resultados de eficacia y seguridad del dabigatran frente a la warfarina?



Calidad del control de anticoagulación

- La eficacia y seguridad del AVK se asocian con el tiempo en rango terapéutico (TRT) en el que los pacientes se encuentran con el INR (2-3) .
- Grandes variaciones del TRT entre centros y países.
- Hipótesis: El nivel de calidad del control de anticoagulación de centro puede influir en los efectos relativos de dabigatrán en comparación con warfarina.
- Análisis post-hoc: resultados eficacia y seguridad del RE-LY en relación con el TRTc (promedio de TRTi de la población con warfarina) de cada centro.
- Categorizaron los centros en 4 cuartiles según la media de TRTc obtenida.



Comparación de centros según TRTc

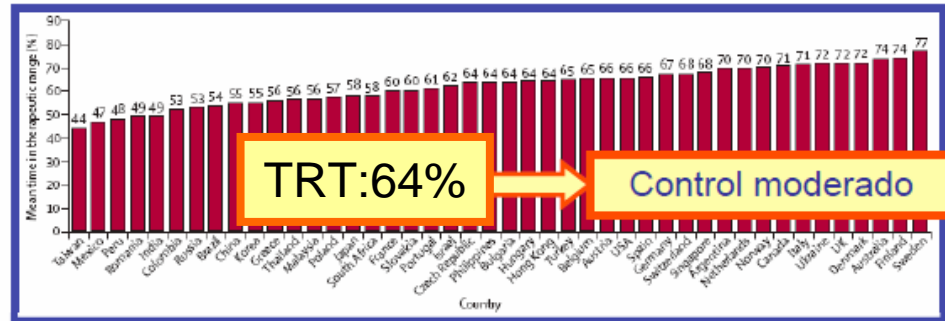
- **Amplia variación del TRTc entre los países y centros (41%-77%).**

- **Cuartiles de TRTc más altos: población más anciana, más varones y con infarto previo.**

- **Cuartiles de TRTc más bajos: mayor proporción de pacientes con CHADS2 elevados, historia de ictus previo o ICC.**

- **En la cohorte de warfarina las tasas de ictus/ES, hemorragias graves, mortalidad y la variable compuesta aumentaban a medida que empeoraba el control del tratamiento (TRT bajos) ($p < 0.001$).**

Distribución por países del tiempo medio en intervalo terapéutico en el ensayo RE-LY

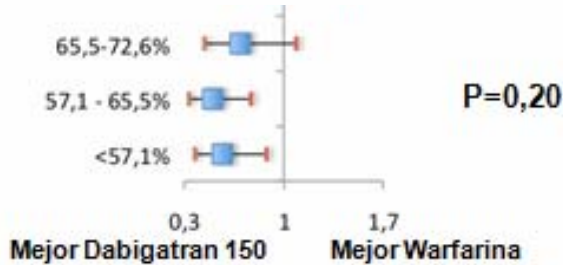


Características basales según TRTc

TRTc	< 57.1%	57.1-65.5%	65.5-72.6%	> 72.6%	p
TRTi en grupo W	50.7	63.0	70.3	78.9	
Pacientes (n)	4510	4564	4445	4505	
Media edad (años)	70.0	71.3	72.1	72.5	<0.001
varones (%)	59.9	64.5	65.4	64.4	<0.001
Puntuación CHADS ₂ (media)	2.2	2.2	2.1	2.0	
0-1 (%)	28.0	31.9	32.1	35.4	<0.001
2 (%)	36.8	34.9	35.0	36.0	
3+ (%)	35.3	33.2	32.9	28.6	
Ictus previo (%)	15.4	12.9	11.8	10.3	<0.001
Infarto previo (%)	14.4	17.0	18.1	16.9	<0.001
Insuf. cardiaca (%)	38.2	33.4	29.2	27.0	<0.001
ASA basal (%)	43.0	41.6	38.7	35.7	<0.001

Eficacia y seguridad por TRTc

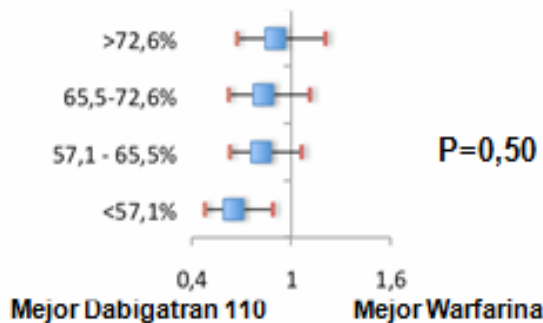
Ictus y embolia sistémica



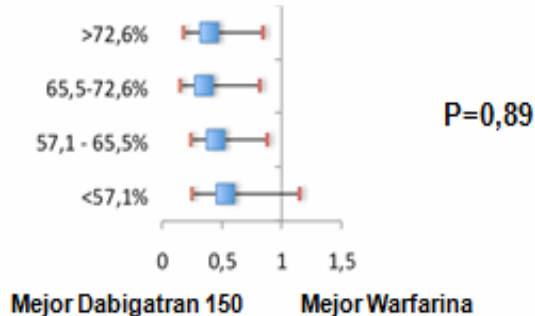
Beneficio clínico neto



Hemorragia grave



Hemorragia intracraneal



- El beneficio (superioridad) en prevención de ictus del D150 BID frente a la W se objetiva en centros donde pacientes con warfarina tienen un control del TRT por debajo de la media.

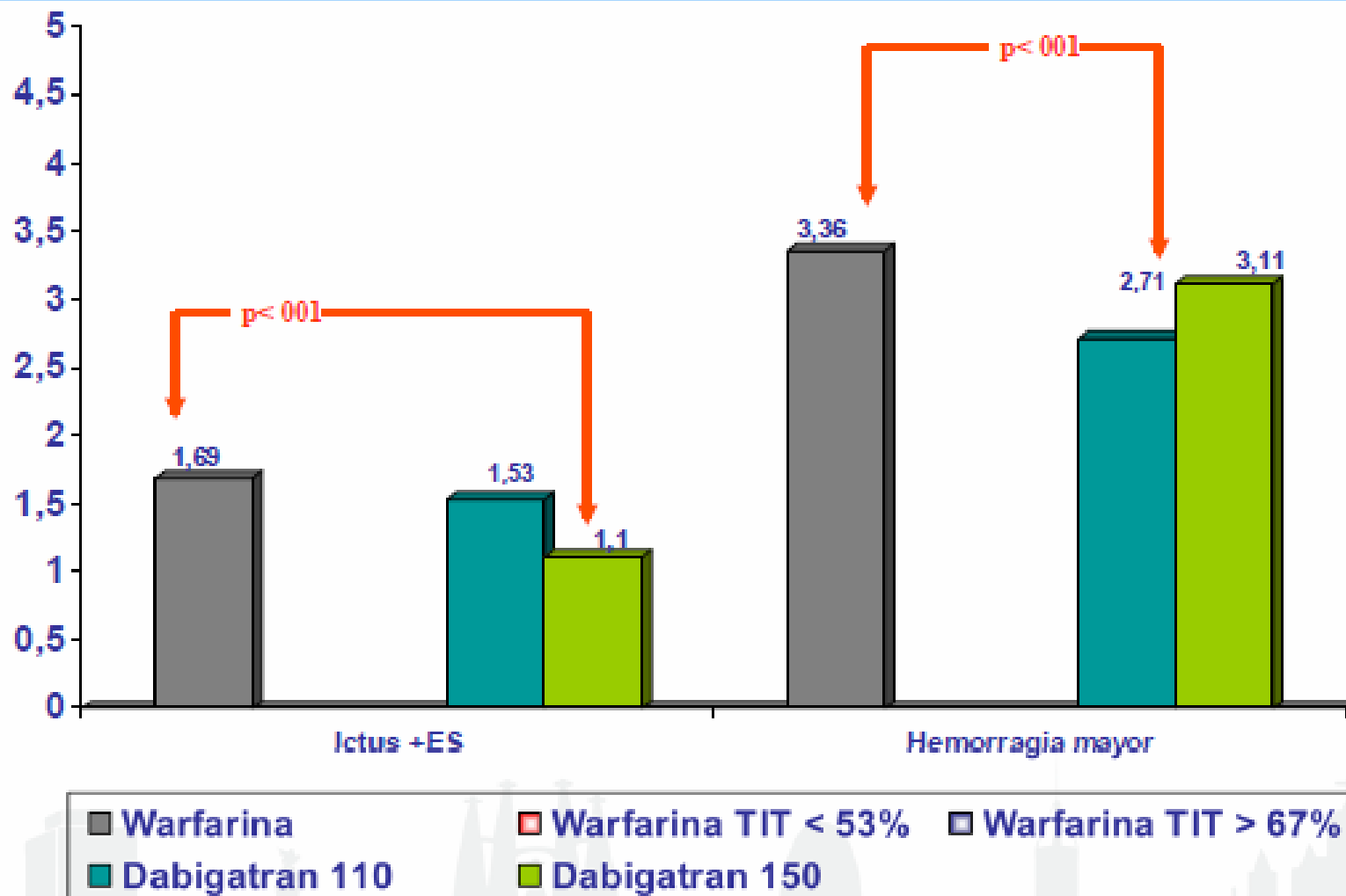
- El beneficio en la seguridad (menos hemorragias) con D110 mg BID se objetiva en los centros con TRT por debajo de la media.

- Ambas dosis mantienen la no inferioridad en todas las variables independientemente del control del centro

Control INR

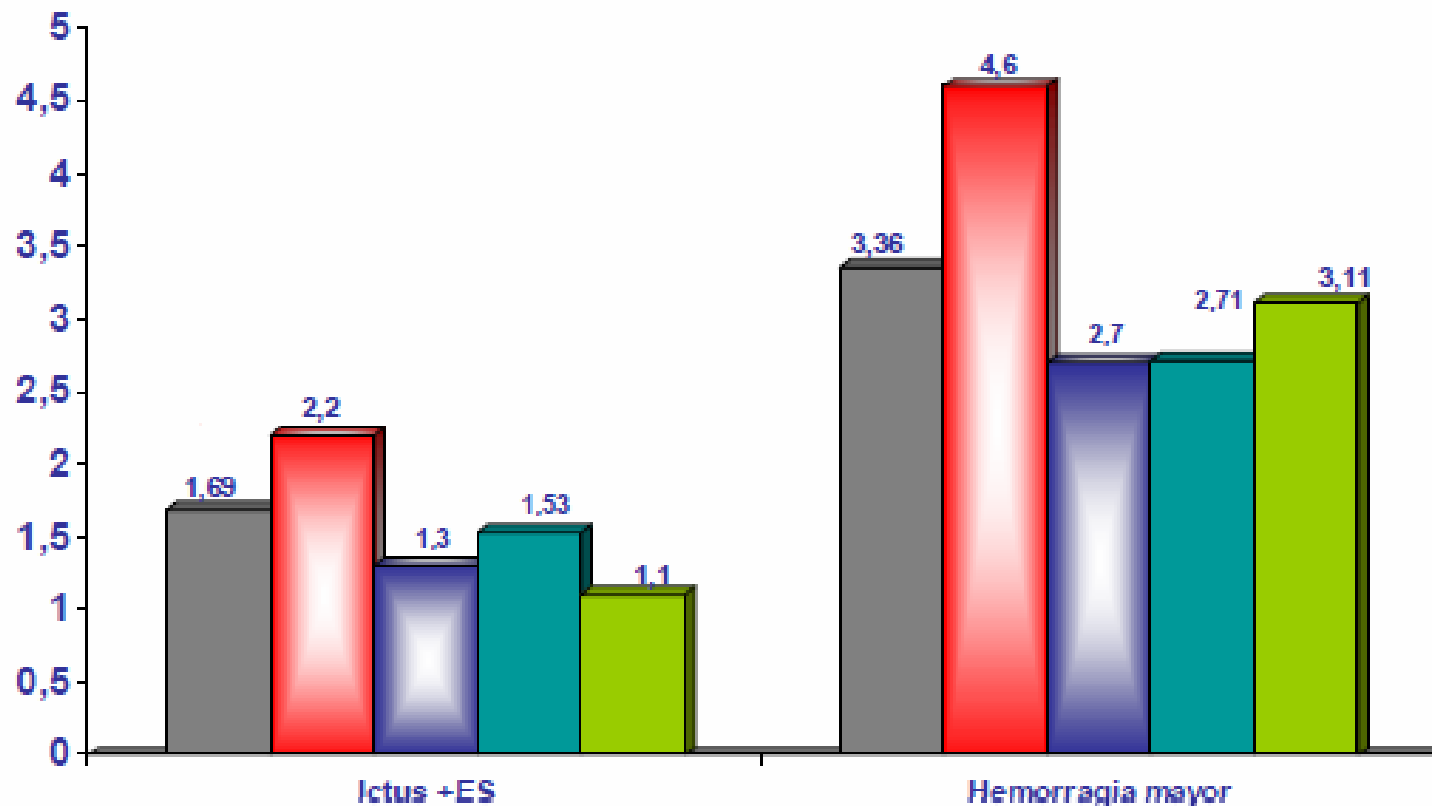
Agustín Urrutia
Servicio de Medicina Interna
HUGTiP Badalona . Barcelona

Tasa de eventos (% anual) según el tiempo del INR en rango frente a dabigatran



Control INR

Tasa de eventos (% anual) según el tiempo del INR en rango frente a dabigatran



■ Warfarina ■ Warfarina TIT < 53% ■ Warfarina TIT > 67%
■ Dabigatran 110 ■ Dabigatran 150

Limitaciones del subanálisis

- El análisis post hoc se planificó sólo para la variable principal.
- El uso del TRTc tiene varias limitaciones:
 - No refleja adecuadamente el control del INR en pacientes individuales
 - No muestra el efecto de la respuesta , ni la adherencia ni el efecto del abandono del tt^o con dabigatrán.
 - Es una variable post-aleatorización y marcador de las diferencias de la asistencia global entre los distintos centros.



DIAGNOSTICOS CODIFICADOS				OTROS TEXTUALES			
FIBRILACION Y ALETEO AURICULAR (Arteria)							
Fecha	INR	Dosis (mg/semana)	Farmaco	Fecha	INR	Dosis (mg/semana)	Farmaco
09/12/09	2,2	1,5	SANTROKARG 150-4	09/12/09	2,2	1,5	SANTROKARG 150-4
10/02/10	1,8	1,5	SANTROKARG 150-4	10/02/10	1,8	1,5	SANTROKARG 150-4
10/02/10	1,8	1,5	SANTROKARG 150-4	10/02/10	1,8	1,5	SANTROKARG 150-4
20/02/10	1,5	1,5	SANTROKARG 150-4	20/02/10	1,5	1,5	SANTROKARG 150-4
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	
15/12/09	16/12/09	17/12/09	18/12/09	19/12/09	20/12/09	21/12/09	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
22/12/09	23/12/09	24/12/09	25/12/09	26/12/09	27/12/09	28/12/09	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
29/12/09	30/12/09	31/12/09	01/01/10	02/01/10	03/01/10	04/01/10	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
05/01/10	06/01/10	07/01/10	08/01/10	09/01/10	10/01/10	11/01/10	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
12/01/10	13/01/10	14/01/10	15/01/10	16/01/10	17/01/10	18/01/10	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
19/01/10	20/01/10	21/01/10	22/01/10	23/01/10	24/01/10	25/01/10	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
26/01/10	27/01/10	28/01/10	29/01/10	30/01/10	31/01/10	01/02/10	
Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 34	Toma 12	Toma 12	Toma 12	
		CONTROL					

Próximo control: 21/12/2010 Hora: 00:00

Aplicación en la práctica clínica

- **Resalta la importancia del control del INR con aVK: de él dependen los resultados de eficacia y seguridad.**
- **Constata la dificultad de mantener en el tiempo el rango (2-3) del INR.**
- **Debemos prestar especial atención a optimización del control del INR.**



- **El dabigatrán puede aportar un beneficio adicional si no es posible mantener INR en rango: en mal controlados (TRT <60%) y zonas alejadas.**
 - **En pacientes con mala adherencia ¿mejor DB?- Administración 2 veces al día + dispepsia frecuente.**
 - **En pacientes estables con buenos controles del INR el cambio de AVK a dabigatran tendría poco sentido.**

¿Que eficacia y seguridad tiene el dabigatran en pacientes con Ictus previo o AIT?



Estudio predefinido RELY: Ictus o AIT previo

- **Pacientes con FA e historia previa de ictus o de AIT, presentan más riesgo de recurrencia así como de hemorragia grave, particularmente cerebral.**
- **Evaluar el dabigatran frente a la warfarina en pacientes con FA y AIT o ictus isquémico previo (prevención secundaria)**
- **Subgrupo de RELY: 20% (3623) .**



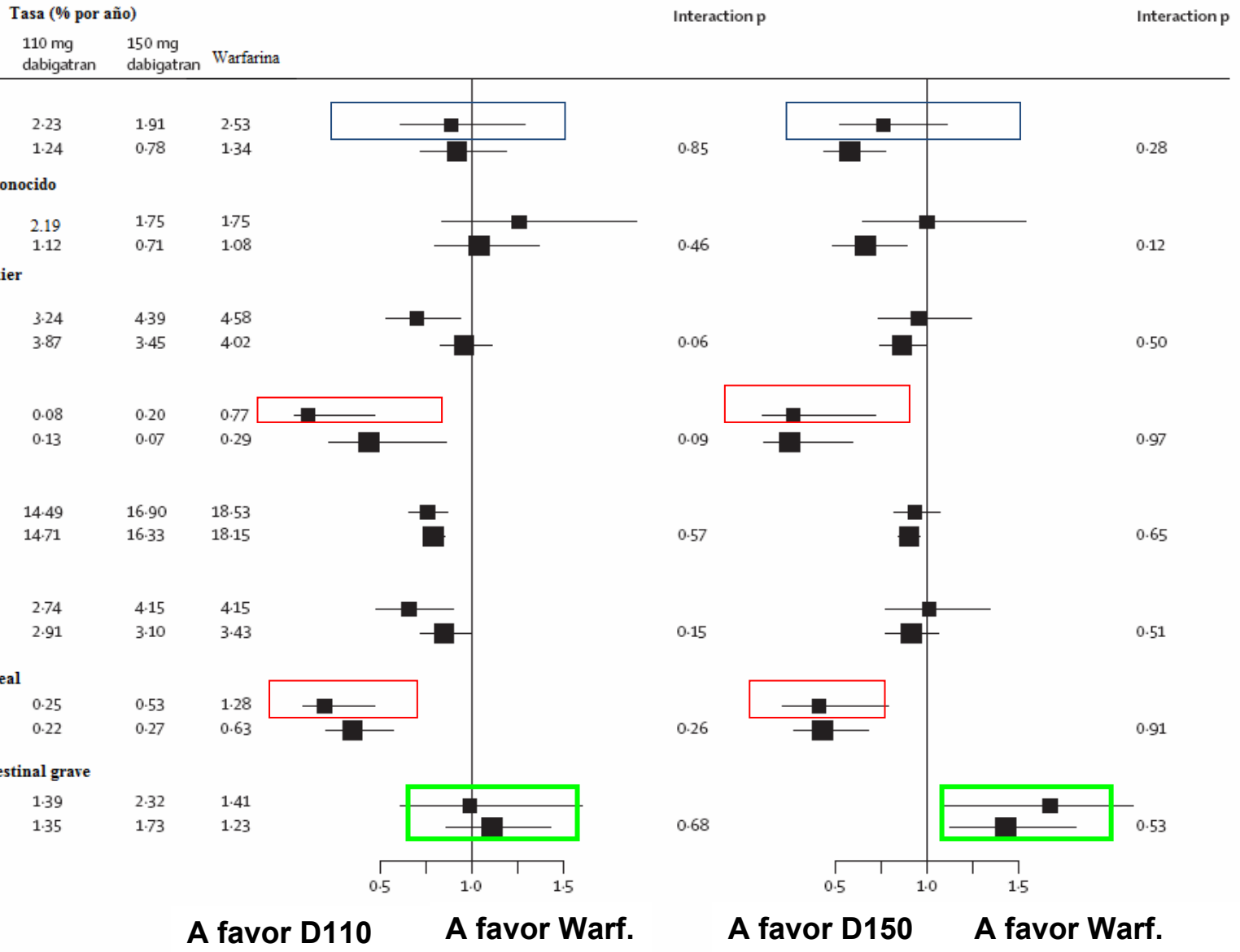
Pacientes con Ictus o AIT previo

- Más jóvenes, con CHADS2 más alto y con mayor uso de anticoagulantes previo (56%) que los que no habían tenido ictus o AIT.
- Durante el seguimiento del RELY el riesgo de ictus o embolia sistémica fue mayor en la población con AIT o ictus previo ($p < 0.0001$).

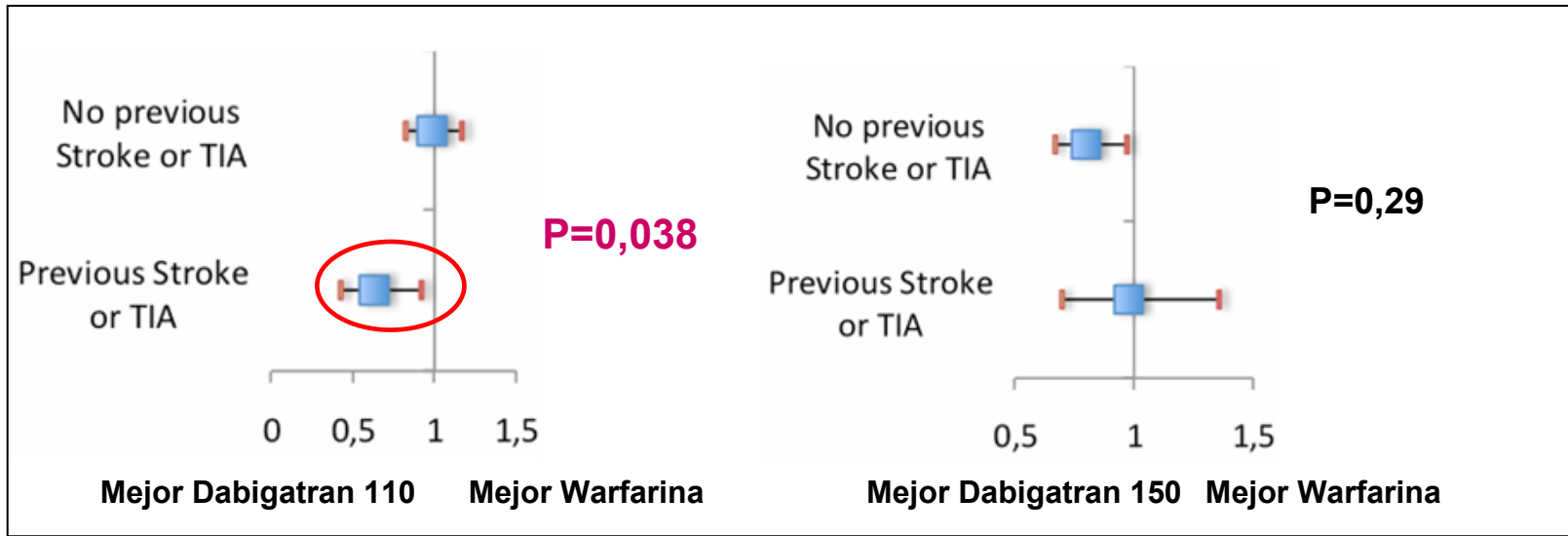


Tasa: 2.38% vs 1.22% por año;

Resultados: Ictus o AIT previo



Interacción: Mortalidad vascular



	Rate (% per year)		
	D 110 mg N (%)	D150 mg N (%)	Warfarina N (%)
Muerte vascular			
Ictus previo o AIT	45 (1,9)	73 (2,9)	70 (3,0)
Sin ictus previo or AIT	244 (2,56)	201 (2,10)	247 (2,61)

En pacientes con ictus previo el D110 se observó:

- reducción significativa de la tasa de mortalidad vascular que no aparece en pacientes sin ictus previo.
- beneficio neto clínico frente a warfarina:
 - similar eficacia,
 - menor hemorragias, especialmente cerebrales,
 - sin incrementar hemorragia gastrointestinal.

Implicaciones clínicas: ictus o AIT previo



- **D110 mg BID podría ser mejor opción terapéutica en prevención secundaria: pacientes con FA y ictus o AIT previo en especial por el menor riesgo de hemorragias intracraneales y beneficio clínico neto.**
- **Desconocido efecto de dabigatran en ictus reciente, (< 2 smas). Criterio de exclusión del RELY.**



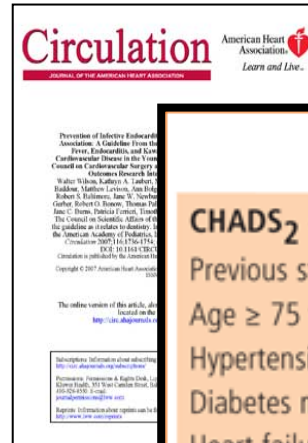
- **Balanza riesgo/beneficio:**
 - **Si alto riesgo de recurrencia se podría preferir D150 asumiendo la desventaja de mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales.**
 - **Si mayor riesgo de hemorragias, se podría elegir dosis bajas de dabigatran.**
- **A la hora de elegir la dosis de dabigatran podría resultar decisivo consultar al paciente sobre sus preferencias.**



¿Influye el riesgo embolígeno del paciente en la eficacia y seguridad del Dabigatran frente a la warfarina?



Riesgo de ictus en FA



CHADS ₂ criteria	Points	Stroke risk score	Recommended therapy
Previous stroke or TIA	2	High 2-6	Warfarin (INR 2-3)
Age ≥ 75 years	1		
Hypertension	1	Moderate 1	Warfarin or aspirin
Diabetes mellitus	1	Low 0	Aspirin 100-300 mg daily
Heart failure	1		

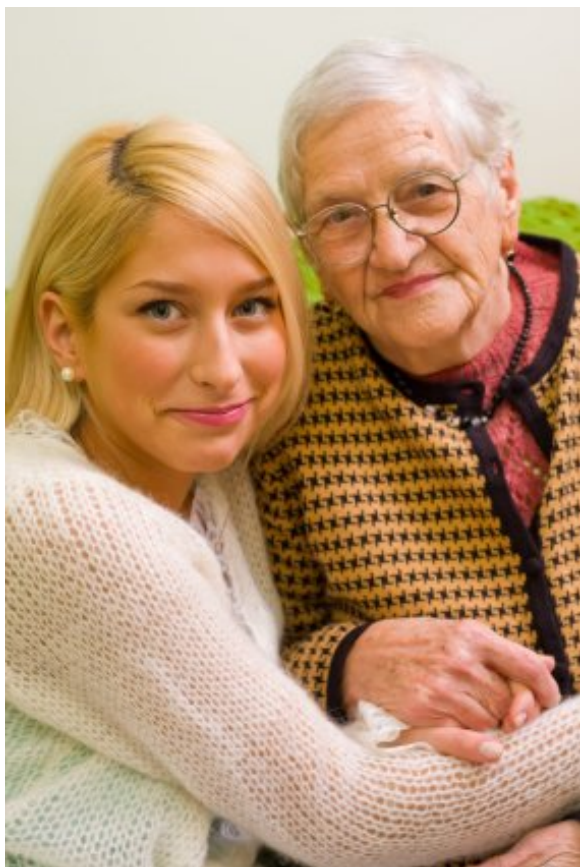
La escala CHADS2 es un índice simple, ampliamente aceptada para evaluación del riesgo de ictus.

Muchos pacientes reciben ácido acetil salicilico, menos efectivo que la warfarina en la reducción del riesgo de ictus.

Subestudio: evaluar la eficacia y seguridad del dabigatrán vs warfarina en los diferentes grupos de riesgo, clasificados según índice CHADS₂

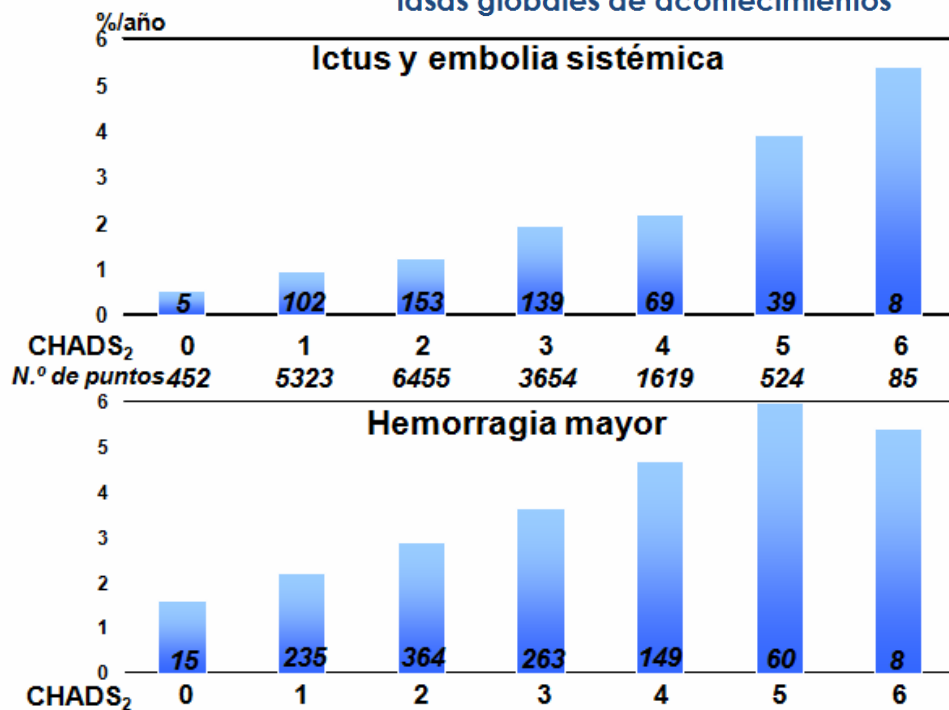


CHADS₂ subgrupos pre-especificados



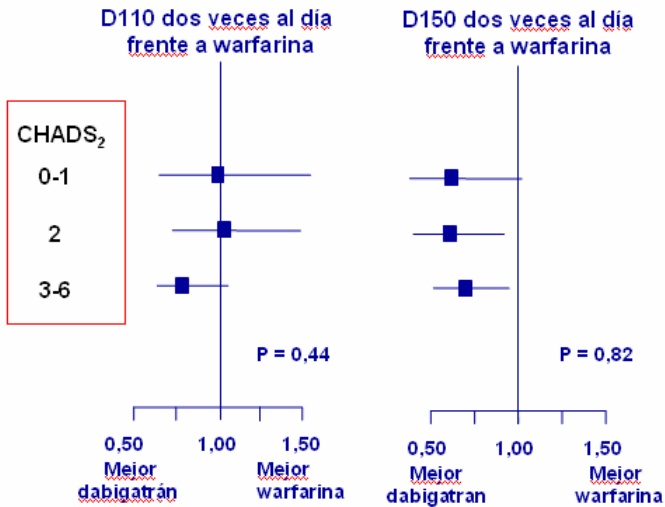
CHADS ₂ : 0–1	32% n = 5.775	Bajo riesgo de ictus
CHADS ₂ : 2	35% n = 6.455	Riesgo medio de ictus
CHADS ₂ : 3–6	33% n = 5.882	Alto riesgo de ictus

Puntuación CHADS₂ –
tasas globales de acontecimientos

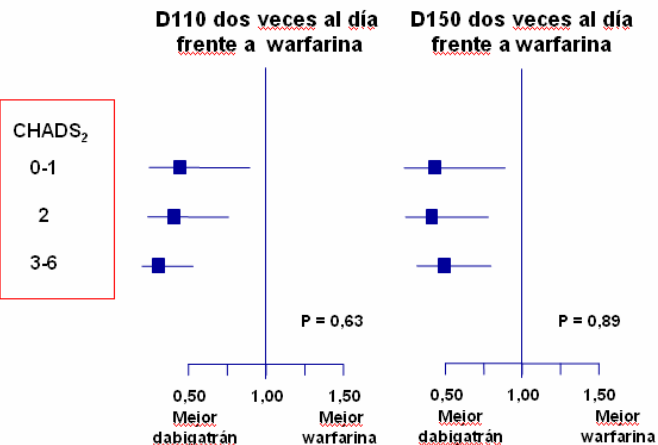


Resultados según grupos de riesgo CHADS₂

Ictus y embolia sistémica (ES)



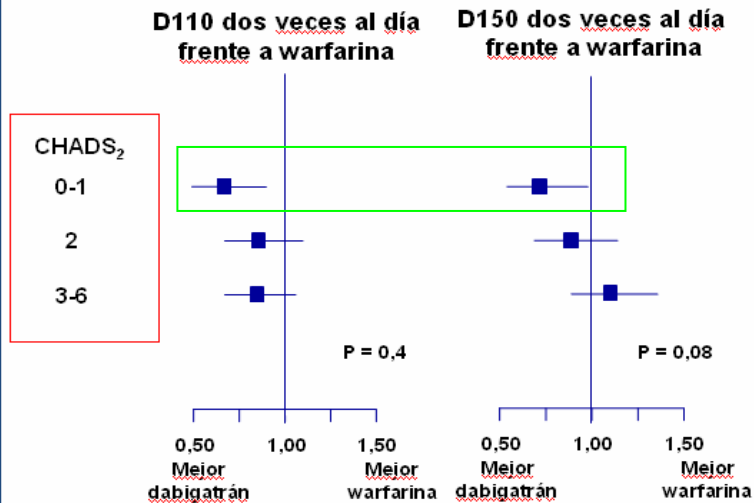
Hemorragia intracraneal



- De manera consistente con los resultados globales: las tasas de ictus y ES fueron menores con D150 BID y similares con D110 BID frente a warfarina independientemente del riesgo CHADS₂.
- Ambas dosis de dabigatrán disminuyeron la incidencia de hemorragia intracraneal independientemente del riesgo CHADS₂.

Resultados según grupos de riesgo CHADs2

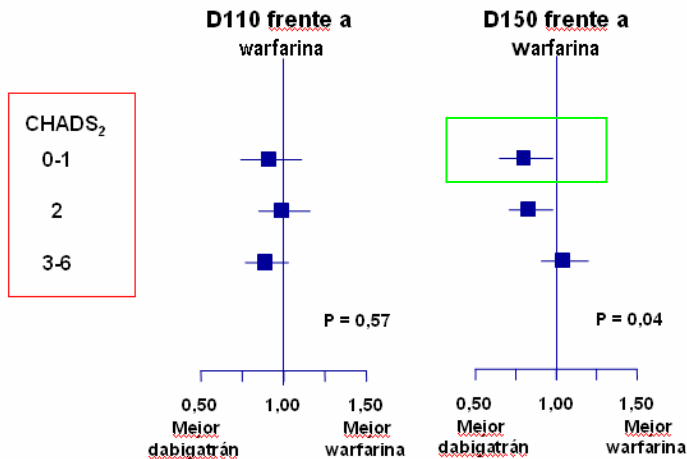
Hemorragia grave



- En el subgrupo de pacientes con riesgo emboligeno bajo, ambas dosis de dabigatran se asociaron a menor tasa de hemorragia mayor frente a la warfarina.

Beneficio clínico neto

Ictus, ES, infarto de miocardio, embolia pulmonar, todas las causas de muerte, hemorragia mayor



- El beneficio clínico neto de D150 frente a la warfarina parece más pronunciado en los pacientes con riesgo bajo o moderado emboligeno.

Escala CHA 2DS2VASc

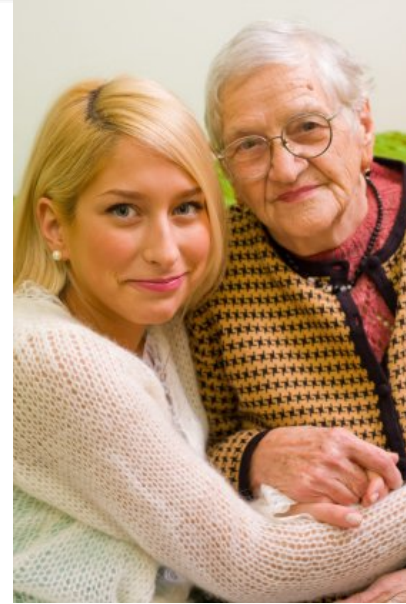
- Recientemente, nuevo subanálisis retrospectivo del RELY evalúa la eficacia y seguridad del dabigatran frente a Warfarina en los subgrupos de riesgo de acuerdo a una nueva escala CHA2DS2-VASc.

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age \geq 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

- La eficacia del dabigatran en la prevención del ictus o embolismo sistémico no disminuyó en ninguno de los perfiles de riesgo.
- Ambas dosis de dabigatran presentan un **perfil de riesgo beneficioso**, incluyendo a los pacientes **de bajo riesgo** con la escala CHA 2DS2VASc.
- Se observó una interacción significativa entre la escala CHA2DS 2-VASc y tasa de hemorragias mayores, con menor incidencia para D150 frente a warfarina en los tres primeros cuartiles, pero con un **incremento del riesgo de hemorragia mayor** en el cuartil **de alto riesgo**.

Implicaciones clínicas

- **Dabigatrán es una alternativa interesante a la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con FA en todos los grupos de riesgo embolígeno.**
- **Si se confirma el perfil riesgo-beneficio favorable en los pacientes **con bajo riesgo** supondría oportunidad para ampliar el tratamiento anticoagulante en pacientes que actualmente no lo están.**



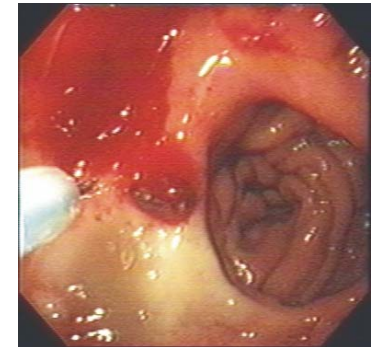
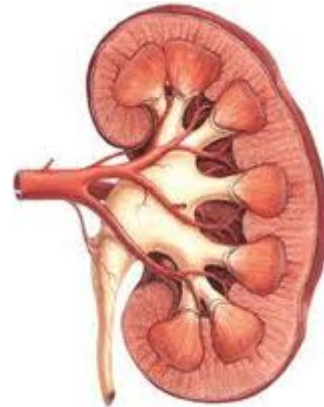


¿ Influye la edad y la función renal en la eficacia y seguridad del dabigatran frente a warfarina?



Antecedentes

- En FA la edad avanzada aumenta el riesgo de ictus y de hemorragia creando dilema terapéutico.
- Escasa prescripción de aVK en ancianos.
- Grán interés papel de nuevos ACOS.
- Dos subestudios RELY evalúan los efectos de la edad y de la función renal sobre el riesgo de ictus y de hemorragia con dabigatrán frente a warfarina.



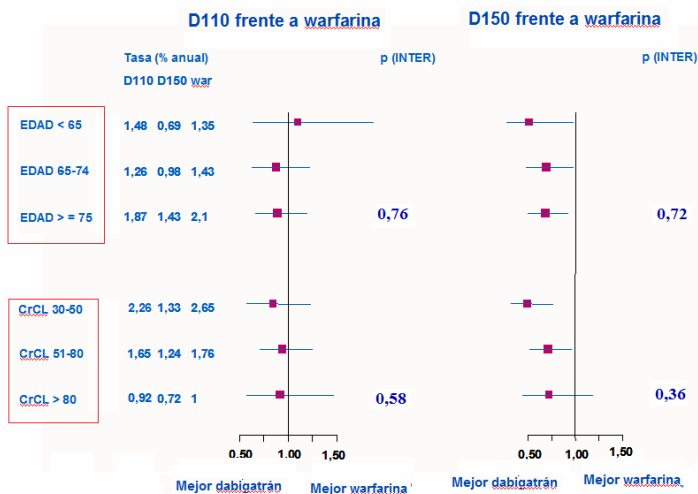
N= 7258 ≥ 75 años edad

N= 3505 Cr CL 30-50 ml/min

Eficacia



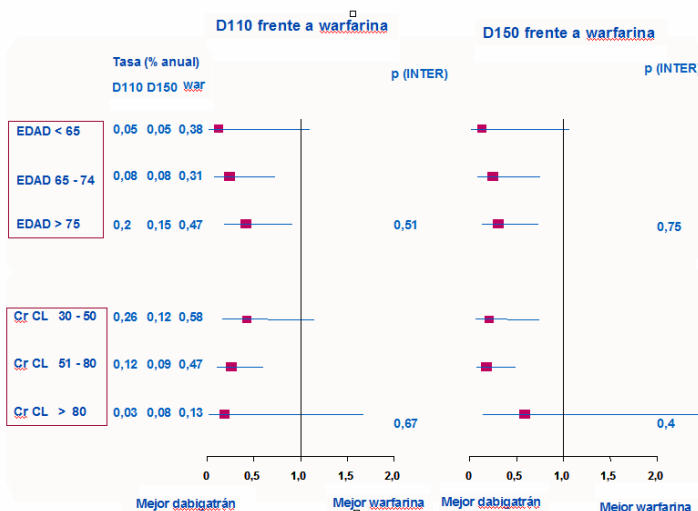
Ictus y embolia sistémica



- Criterio de exclusión del RELY: Cr CL <30 ml/kg/m2.

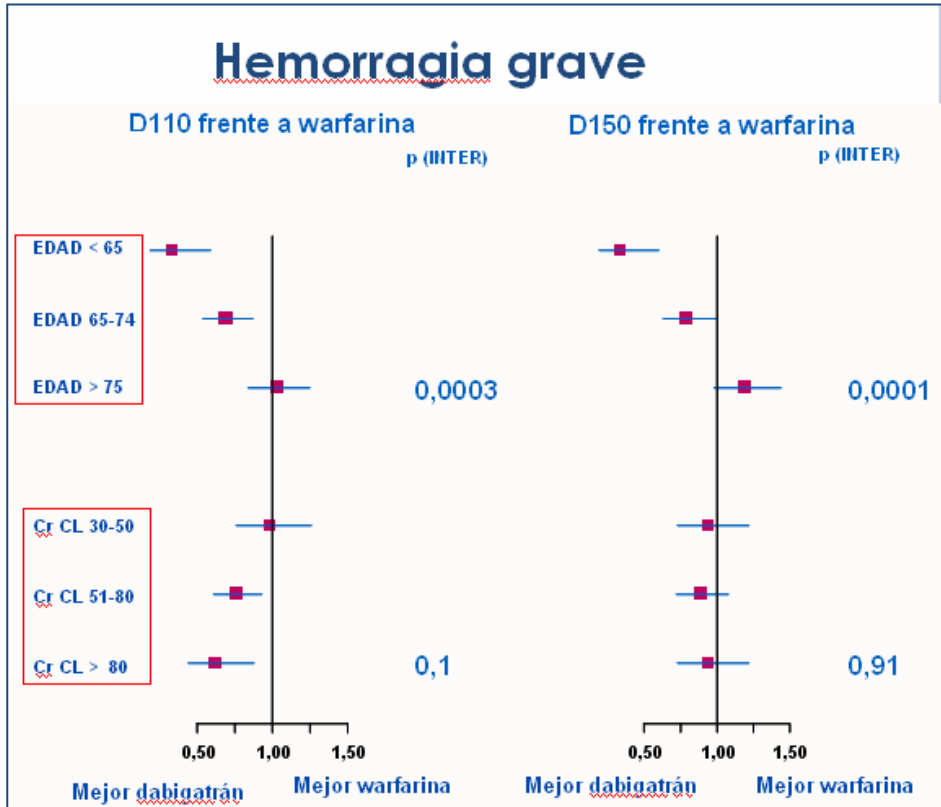
- No se encontró interacción significativa entre edad o estado de la función renal basal y el tratamiento con dabigatrán en cuanto a la incidencia de ictus o embolia sistémica.

Ictus hemorrágico



- Ambas dosis de etexilato de dabigatrán redujeron significativamente la tasa de ictus hemorrágico frente a warfarina.

Seguridad



N= 7258 ≥ 75 años edad

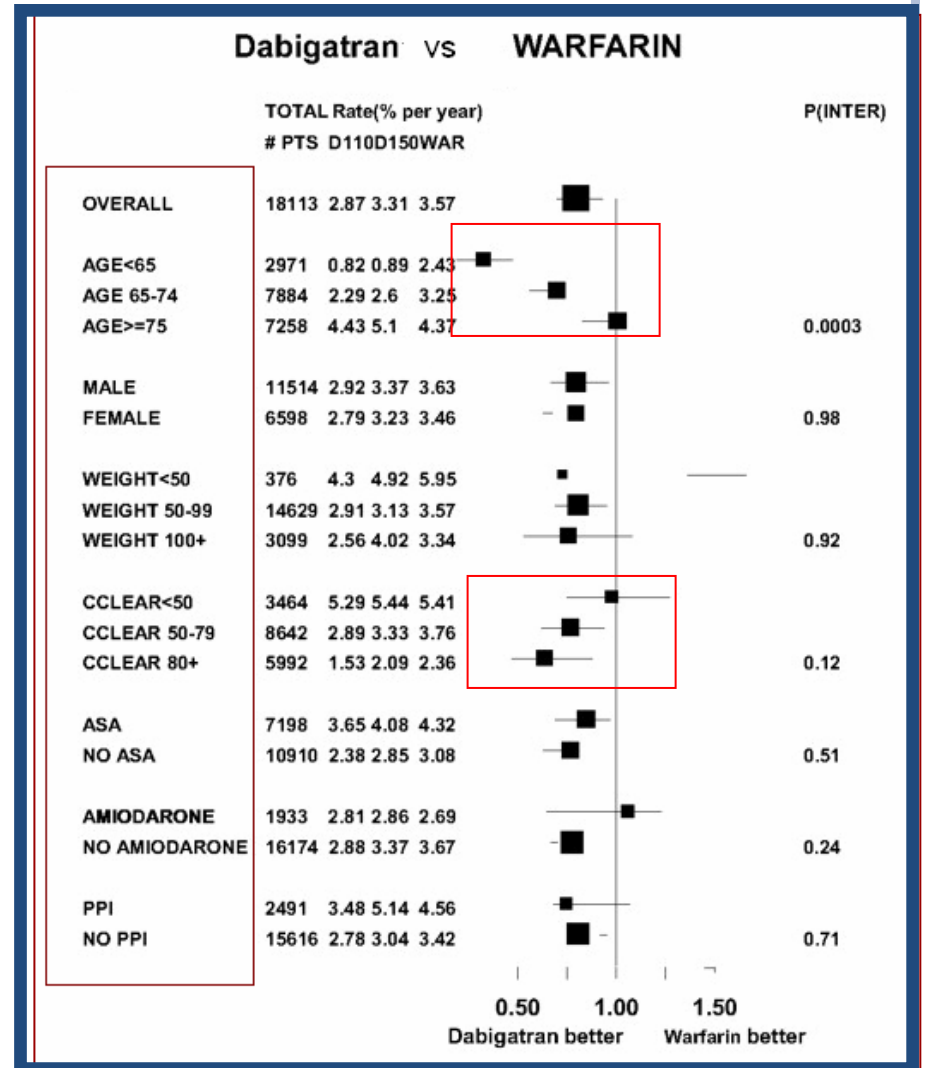
N= 3505 Cr CL 30-50 ml/min

- **Interacción significativa entre la edad y la hemorragia grave: se atenúan los beneficios ambas dosis de dabigatran con la edad en comparación con la warfarina:**

- **En edad < 65: ambas dosis de dabigatran disminuyen el riesgo de hemorragia grave**
- **En > de 75 años: las tasas de hemorragia grave fueron similares o superiores con dabigatran en comparación con la warfarina.**

Riesgo de Hemorragia en diferentes grupos

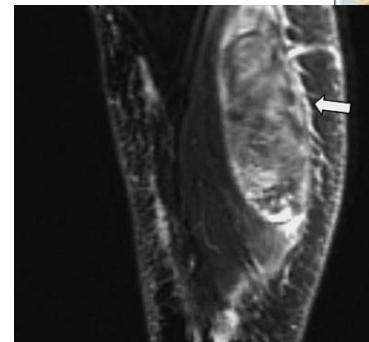
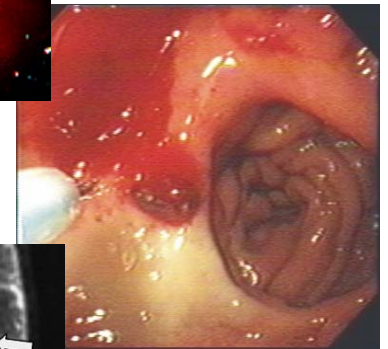
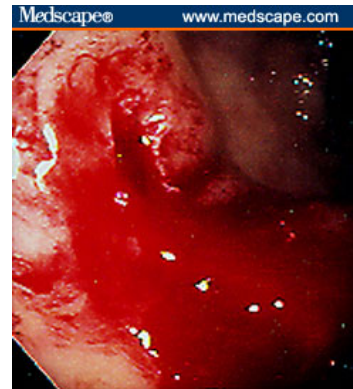
- **Análisis de los riesgos relativos de diferentes tipos de hemorragia mayor en diferentes subgrupos.**
- **Aumento progresivo del riesgo relativo de hemorragia mayor en los tres grupos terapéuticos con la edad, un menor aclaramiento de creatinina y en aquellos con antiagregantes plaquetarios.**
- **El riesgo de hemorragia se duplica tanto con dabigatran como con warfarina en pacientes con Acl Cr <50 ml/min lo que apoya la evidencia de que la función renal es un potente predictor de sangrado.**



Risk of major bleeding with dabigatran versus warfarin in key subgroups according to baseline characteristics.

Localización de hemorragias según tratamiento

- Escaso número de hemorragias ofreció estimaciones con intervalos de confianza muy amplios.
- Mientras que con warfarina el 75% de las hemorragias gastrointestinales afectan al tracto digestivo superior, con dabigatran apareció una tendencia a mayor riesgo de hemorragias en el tracto GI inferior (47%).
- D110 mg frente a warfarina, se asoció con:
 - menor riesgo de HIC y hemorragia que compromete la vida,
 - Similar riesgo de hemorragias extracraneales.
- D150 mg frente a warfarina se asoció con:
 - menor riesgo de HIC,
 - similar riesgo de sangrado extracraneal
 - mayor de hemorragias gastrointestinales.



Interacción significativa entre la edad y el tratamiento para variable hemorragias

Hemorragias en pacientes < 75 años (n=10855) y ≥ 75 años (n=7258) según tratamiento

Episodio	D110 %/año	D150 %/año	Warfari na %/año	D 110 mg/cada 12 vs warfarina N=12037		D 150 mg/cada 12 vs warfarina N=12098	
				RR (IC 95%)	p interacción	RR (IC 95%)	p interacción
Hemorragia grave							
Edad < 75 años	1,89	2,12	3,04	0,62 (0,50-0,77)		0,70(0,57-0,86)	
Edad ≥ 75 años	4,43	5,10	4,37	1,01 (0,83-1,23)	<0,001	1,18(0,98-1,42)	<0,001
Hemorragia extracraneal							
Edad < 75 años	1,76	1,91	2,44	0,72 (0,57-0,90)		0,78(0,63-0,98)	
Edad ≥ 75 años	4,10	4,68	3,44	1,20 (0,97-1,48)	<0,001	1,39(1,13-1,70)	<0,001
Hemorragia intracraneal							
Edad < 75 años	0,14	0,26	0,61	0,22 (0,11-0,45)		0,43(0,25-0,74)	
Edad ≥ 75 años	0,37	0,41	1,00	0,37 (0,21-0,64)	0,28	0,42(0,25-0,70)	0,91
Hemorragia gastrointestinal							
Edad < 75 años	1,03	0,84	1,22	0,82 (0,58-1,15)		1,19(0,87-1,63)	
Edad ≥ 75 años	1,59	2,19	2,80	1,39 (1,03-1,98)	0,02	1,79(1,35-2,37)	0,06



- **En < de 75 años:**
 - Las dos dosis de dabigatran en comparación con la warfarina tienen menor riesgo de hemorragia intracraneal y extracraneales en general.
- **En ≥ de 75 años:**
 - el riesgo de sangrado extracraneal fue similar o superior con las dos dosis de dabigatran frente a warfarina a expensas de H. Gastrointestinales.
- Esta interacción se hizo evidente para sangrado extracraneal, no para HIC.

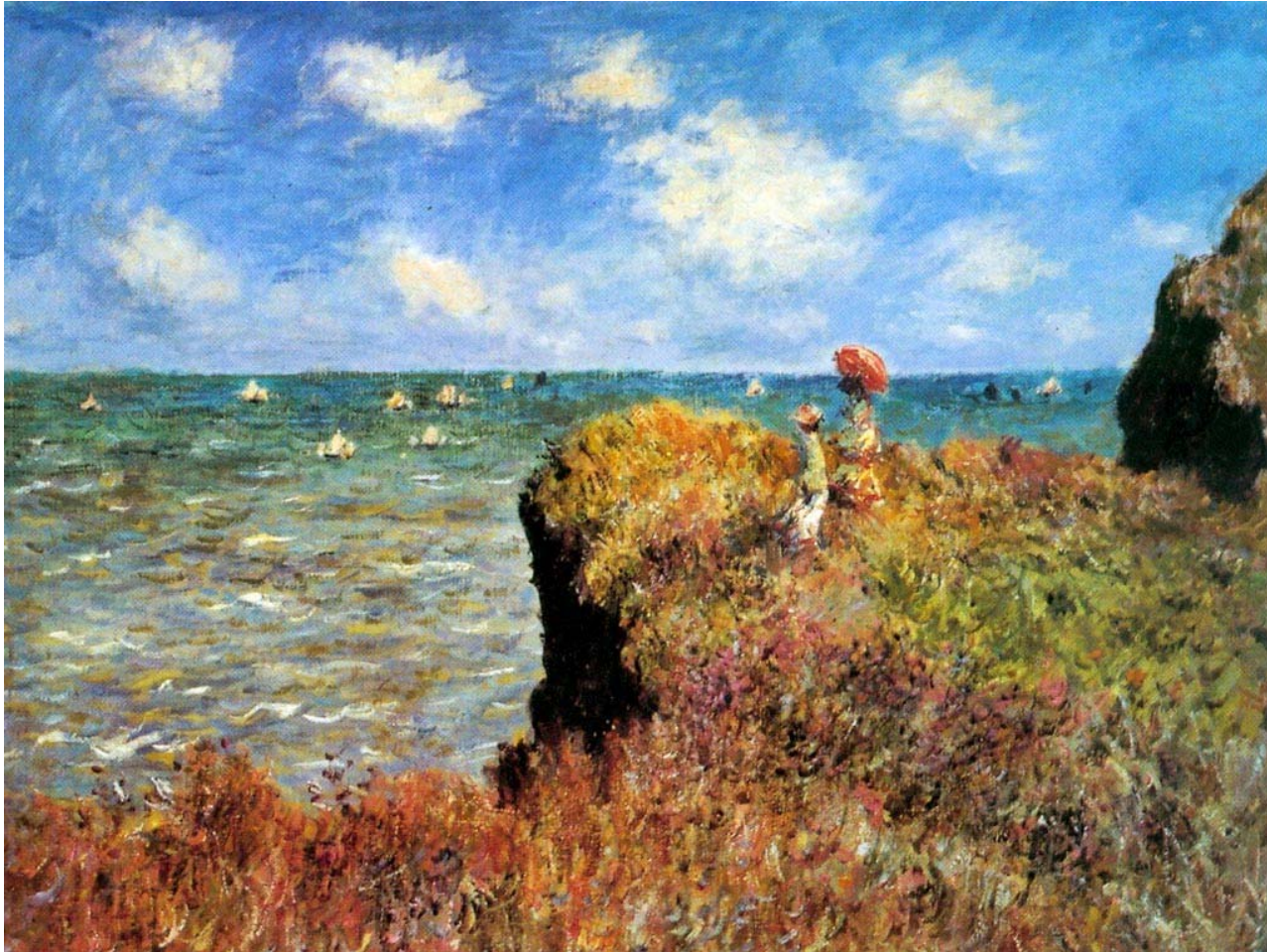
Implicaciones clínicas

- Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben recibir dabigatrán (no hay estudios con dabigatran en $AclCr < 30ml/kg/m^2$), y se debe ajustar la dosis en pacientes con IR moderada dada su eliminación principalmente renal.
- Parece aconsejable utilizar dosis altas (150 BID) en < 75 años (menor riesgo de ictus con similar riesgo de sangrado).
- Dosis bajas de dabigatran:
 - En edades ≥ 75 ,
 - Con alto riesgo de sangrado,
 - En I renal leve-moderada ($30-50ml/kg/m^2$).
- Precaución con este fármaco en la población muy anciana y frágil (datos limitados y difíciles de extrapolar a las condiciones reales).



Conclusiones

- **Se va a modificar el tratamiento antitrombótico de la FA en los próximos años.**
- **Las recomendaciones sobre la selección de pacientes para tratamiento con dabigatran son especulaciones basadas en la evidencia disponible.**
- **La elección de dosis de dabigatran será valorada en función de las características individuales (precaución con los ancianos y en insuficiencia renal) y del riesgo embólico y/o hemorrágico en cada paciente.**
- **Es necesaria más información: aspectos relacionados con la seguridad a largo plazo, estudios de farmacoeconomía en España y datos de farmacovigilancia poscomercialización son necesarios para posicionar definitivamente este fármaco.**
- **Mientras tanto es importante adherirse a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.**



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN.



la escala CHA 2DS2VASc



- Cuando es necesario anticoagular a un paciente con FA (CHA2DS2-Vasc ≥ 1), dabigatran debe de ser considerado una alternativa a la warfarina.
- En pacientes con riesgo bajo de sangrado (pej. HAS-BLED 0-2), D150mg dos veces al día podría ser considerada en vista de una mayor eficacia en la prevención del ictus y la embolia sistémica y menor tasa de hemorragia intracraneal con tasas de sangrado mayor similares a la warfarina.
- Cuando hay mayor riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3), D110 mg dos veces al día sería opción mejor, en vista de menor tasa de hemorragia intracraneal y hemorragia mayor con eficacia similar para la prevención del ictus y la embolia sistémica frente a la warfarina. (18).

Metodología de los subestudios:

En todos ellos se analiza:

- Tasas anuales de los eventos de eficacia y seguridad entre los diferentes subgrupos creados.
- Se comparan la tasa de eventos obtenidos entre los tres grupos de tratamiento.
- Se analiza la existencia de posible interacción entre los subgrupos creados, el tratamiento randomizado y los eventos resultantes.

