

Risks for stroke, bleeding and death in patients with atrial fibrillation receiving davigatran or warfarin in relation to the chads2 score: a subgroup analysis of the re-ly trial

Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ; RE-LY Investigators

Ann Intern Med. 2011 Nov 15;155(10):660-7

Xosé Luis López Álvarez, Clara Villar Latorre

Centro de Saúde Mariñamansa. Ourense.

Cad Aten Primaria
Ano 2012
Volume 18
Páx. 44-46

INTRODUCCIÓN

O estudo que presentamos realizouse ao igual que o RE-LY¹ en pacientes con fibrilación auricular non valvular, e compara o risco de complicacións troboembólicas e de hemorraxia de acordo co CHADS-2 (estratificación do risco de tromboembolismo na fibrilación auricular)² en pacientes que reciben Dabigatran a dose de 110 e 150 mg dúas veces ao día, cun grupo de pacientes que reciben Warfarina. Previamente á publicación deste subestudo publicáranse os resultados do ensaio clínico RE-LY que comparaba tamén dabigatran ás mesmas doses de forma cega fronte a Warfarina en estudo aberto, é dicir de forma non cega. Este estudo de non inferioridade avaliou como variable principal a taxa anual de ictus ou embolismo sistémico fronte ás hemorraxias graves. Obtívose como resultados que Dabigatran 110 mg prevíña o ictus igual a Warfarina con menos sangrados, mentres que a dose de 150 mg prevén o ictus máis que a Warfarina, pero con igual risco de sangrado. Pola contra os pacientes con dabigatran tiñan máis infartos que os que tomaban Warfarina.

ESTUDO

Inicialmente recrutáronse 18113 pacientes de 951 centros de 44 países. Todos os pacientes asinaron un consentimento informado e o estudo foi aprobado polos comités de ética e autoridades nacionais. A duración media do seguimento foi de dous anos.

Os criterios de inclusión foron historia documentada de fibrilación auricular e unha das seguintes condicións: Accidente cerebrovascular (ACV) previo, insuficiencia cardíaca ou fracción de execución (FEV) menor do 40% e idade maior de 75 anos, ou maior de 65 anos se se cumprían: hipertensión arterial (HTA), diabete mellitus (DM) ou enfermidade coronaria.

Foron excluídos os pacientes con enfermidade valvular cardíaca, ACV recente, aumento do risco de hemorraxia, filtrado glomerular menor de 30 ml/min e enfermidade hepática activa.

Os principais resultados do estudo foron:

1. ACV definido como focalidad neurolóxica repentina compatible con afectación en territorio dunha das arterias cerebrais principais e se categorizaron como isquémicos, hemorráxicos ou non especificados. As transformacións hemorráxicas dos ACV isquémicos non foron considerados hemorráxicos.

2. Embolismo sistémico definido como oclusión vascular aguda dun órgano ou extremidade documentada por imaxe, cirurxía ou autopsia. Outros puntos a ter en conta foron principalmente a hemorraxia maior definida como a diminución da hemoglobina ou hemorraxia sintomática nun órgano ou área crítica, a hemorraxia intracraneal, a morte por sangrado ou o total de mortes.

ANÁLISE ESTADÍSTICO

As variables continuas foron avaliadas con análise de varianza e as categóricas con chi cadrado.

A calidade do tratamento con Warfarina avaliouuse mediante INR 2-3 e excluíronse os INR da primeira semana de tratamento e os obtidos durante a suspensión temporal ou permanente deste.

Debido ao baixo número de pacientes con CHADS2 de 0 puntos, os pacientes foron agrupados en tres grupos segundo a puntuación do CHADS2 CHADS2 0-1 pto...5775 pacientes

CHADS2 2 pto...6455 pacientes

CHADS2 3-6 pto...5882 pacientes

Utilizouse o programa estatístico SAS statistical software 9.1

PAPEL DA FONTE DE FINANCIAMENTO

O estudo foi realizado por Boehringer Ingelheim e, coordinado polo Population Health Research Institute que, xestionaba e analizaba os datos de forma independente. Os autores principais tiveron pleno acceso aos datos do estudo.

RESULTADOS

1. PRIMARIO

Na cohorte total a taxa de ACV e embolismo sistémico incrementábase por cada punto do CHADS2. Co aumento de puntuación tamén aumentan os eventos nos tres brazos do estudo.

A redución de eventos con 150 mg de Dabigatrán dous veces ao día fronte a Warfarina foron consistentes nos tres grupos.

Os eventos foron similares con Warfarina e a dose de 110 mg de Dabigatrán dúas veces ao día.

2. SANGRADOS

Na cohorte total aconteceu un aumento case lineal da taxa de sangrados maiores por cada punto que se incrementa o CHADS2. As taxas de sangrado intracraneal tamén se relacionan coa puntuación CHADS2. O aumento de puntuación asociouse cun aumento dos eventos hemorráxicos nos tres brazos do estudo, sendo menores nos grupos tratados con Dabigatrán con respecto ao grupo Warfarina.

3. MORTALIDADE

As taxas de mortalidade por causa vascular no grupo de 0 puntos foron baixas e fóronse incrementando coa puntuación. De forma similar aconteceu na mortalidade total.

DISCUSIÓN

O estudo ten varias limitacións. Non se especificou previamente a análise de subgrupos e isto debe de ser considerado antes de iniciar o estudo. Dado o grande número de comparacións de subgrupos e o pequeno número de eventos dentro de cada un deles para algúns resultados, os niveis de significación estatística deben ser interpretados con cautela.

O estudo demostrou que a maior puntuación CHADS2 está asociada non só con maior risco de eventos tromboembólicos senón tamén de hemorragias e morte nesta cohorte de pacientes tratados con anticoagulación oral. Polo tanto, máis alá da predición de eventos tromboembólicos, as puntuacións máis altas poden identificar pacientes con maior risco de complicacións hemorráxicas en todos os grupos.

No RE-LY, Dabigatrán 110 mg/12horas non foi inferior a Warfarina para prevención de ictus e foi a dose de 150 mg/12horas a que se mostrou superior de forma global. Obtívose maior redución absoluta do risco de eventos no grupo CHADS2 3-6 puntos con Dabigatrán 150 mg/12horas. As taxas de embolismo sistémico foron menores en todos os grupos de Dabigatrán 150 mg dúas veces ao día e as taxas de hemorragia intracraneal foron menores con ambas as dúas doses de Dabigatrán que con Warfarina sen diferenzas significativas entre os grupos de puntuación CHADS2.

TÁBOA

RESULTADOS	CHADS2	Dabigatrán 110mg/12h		Dabigatrán 150mg/12h		Warfarina		Redución absoluta de risco (IC 95%)	
		Total eventos	%	Total eventos	%	Total eventos	%	Dabigatran 110mg/12h vs Warfarina	Dabigatran 150mg/12h vs Warfarina
ACV ou embolismo sistémico	0-1 punto	42	1.06	26	0.65	40	1.08	0.02(-0.44,0.49)	0.43(0.01,0.85)
	2 puntos	59	1.45	35	0.84	60	1.38	-0.08(-0.59,0.53)	0.54(0.09,0.98)
	3-6 puntos	82	2.12	73	1.88	102	2.73	0.61(-0.09,0.31)	0.85(0.16,1.53)
Hemorragia maior	0-1 punto	74	1.86	84	2.11	105	2.84	0.98(0.29,1.66)	0.73(0.02,1.43)
	2 puntos	121	2.98	127	3.04	144	3.30	0.32(-0.44,1.08)	0.27(-0.49,1.02)
	3-6 puntos	147	3.80	188	4.85	172	4.60	0.80(-0.12,1.73)	-0.25(-1.22,1.73)
Sangrado intracraneal	0-1 punto	8	0.20	8	0.20	20	0.54	0.34(0.06,0.61)	0.34(0.06,0.61)
	2 puntos	9	0.22	11	0.26	30	0.69	0.47(0.18,0.75)	0.43(0.13,0.72)
	3-6 puntos	10	0.26	20	0.52	40	1.07	0.81(0.44,1.18)	0.55(0.15,0.96)
Morte por causa vascular	0-1 punto	55	1.38	43	1.08	59	1.59	0.21(-0.34,0.76)	0.51(-0.01,1.03)
	2 puntos	104	2.56	84	2.01	113	2.59	0.03(-0.66,0.71)	0.58(-0.06,1.23)
	3-6 puntos	130	3.36	147	3.79	145	3.88	0.52(-0.33,1.38)	0.09(-0.79,0.97)
Morte total	0-1 punto	93	2.34	77	1.94	98	2.65	0.31(-0.4,1.02)	0.71(0.03,1.39)
	2 puntos	165	4.07	142	3.40	182	4.18	0.11(-0.76,0.98)	0.78(-0.05,1.61)
	3-6 puntos	188	4.86	219	5.65	207	5.54	0.68(-0.35,1.71)	-0.11(-1.17,0.95)

COMENTARIO

O nivel de risco para ACV na que os beneficios da anticoagulación con Dabigatran fronte a Warfarina superan o risco de sangrado segue sen estar claro. O dabigatran non ten antídoto e tamén tanto os beneficios coma os riscos son pequenos cando se compara un có outro. Dabigatran está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal en que o aclaramiento con creatinina é inferior a (ACr) <30 ml/min, mentres que en pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), a experiencia clínica é limitada³. Estes pacientes deben tratarse con precaución.

Máis alá das contraindicacións absolutas para a anticoagulación oral, hai razóns para infratratar que inclúen médicos, pacientes e sistema sanitario polas barreiras inherentes aos antagonistas da vitamina K, as barreiras psicolóxicas pola percepción de maior risco de sangrado e a subestimación do risco de ACV poden xogar un papel neste sentido. Os beneficios de seguridade de Dabigatran en comparación con Warfarina en pacientes con CHADS2 2 puntos, pola marcada redución da hemorraxia intracranial en ambos os dous grupos de Dabigatran, poderían reducir as barreiras á anticoagulación oral.

Nos pacientes con CHADS2 de 1 punto as directrices de tratamento indican unha elección entre AAS e anticoagulación oral en función da estratificación do risco individual. Sempre existe un risco apreciable de ACV, a 5 anos en pacientes con CHADS2 de 0 puntos xa que é do 5% e, nos pacientes con 1 punto é do 9%. Podería axudar a puntuación CHADS2VASC⁴ que inclúe factores de risco adicionais como a idade entre 65 e 74 anos, o sexo feminino e a enfermidade vascular e suma dous puntos aos pacientes de máis de 75 anos. Desta forma,

o 99,8% dos pacientes incluídos no estudo terían unha puntuación CHADS2VASC de polo menos un punto, no que a anticoagulación oral debe ser considerada de acordo coas directrices europeas para o tratamento da fibrilación auricular. Non obstante, non é posible sacar conclusións dos beneficios da anticoagulación oral comparada cos antiagregantes plaquetarios ou placebo cos datos deste estudo no que todos os pacientes recibiron anticoagulantes orais.

Sen dúbida este estudo bota máis luz á polémica dabigatran fronte a Warfarina, nós como conclusión propoñemos, que se un paciente está ben controlado con Warfarina non parece razoable facer ningún cambio e só naqueles pacientes cun mal control do INR podería compensar preferir o Dabigatran á Warfarina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
2. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. (2004). "Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin". *Circulation* 110 (16): 2287-92.
3. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124-.