

DABIGATRÁN

Para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular no valvular

De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V. Servicio de Farmacia GAP-Talavera de la Reina

El dabigatrán es el primer inhibidor directo de la trombina autorizado para esta nueva indicación. Aparece con una gran expectación como alternativa a los antagonistas de la vitamina K, ya que muestra una farmacocinética más predictiva, que evita la necesidad de monitorizar periódicamente los niveles de tiempo de protrombina¹

Las ventajas potenciales, mostradas en el ensayo clínico pivotal con la dosis superior, han de evaluarse con prudencia debido a las limitaciones del mismo y a los datos de seguridad publicados pre y post-comercialización.

INDICACIONES

Este medicamento se encontraba comercializado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, programadas en ambos casos.

La nueva indicación autorizada, en la que se centra este documento, se refiere a la prevención del ictus y la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o ES previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%.
- Insuficiencia cardiaca sintomática \geq Clase 2 de la escala *New York Heart Association* (NYHA).
- Edad \geq 75 años o \geq 65 años asociada a uno de los siguientes factores: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión².

POSOLÓGIA (para la nueva indicación)

La dosis de dabigatrán (Db) es de 150 mg/12 h, excepto en los siguientes casos en que será de 110 mg/12 h: pacientes de 80 años o más, riesgo alto de hemorragia, pacientes entre 75-80 años con riesgo tromboembólico bajo y riesgo hemorrágico alto².

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El Db etexilato es un antagonista competitivo reversible y directo de la trombina. La inhibición de la misma evita el paso de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación, evitando así la formación del trombo. Db también inhibe la trombina libre, la unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina¹.

Su absorción en el estómago y en el intestino delgado depende de un ambiente ácido, por lo que se formula en cápsulas que contienen ácido tartárico. La biodisponibilidad es baja (6,5%)¹ y los alimentos retrasan el tiempo requerido para alcanzar la C_{max}. El área bajo la curva (ABC) es mayor en pacientes con peso corporal reducido. La semivida de eliminación está entre 7-9 h, salvo en población anciana que está entre 12-14 h. El citocromo P450 no participa en el metabolismo. Se elimina fundamentalmente vía renal inalterado, por lo que un aclaramiento renal reducido puede aumentar el ABC y causar mayor efecto anticoagulante^{1,3}.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de Db para esta indicación se basa en el ensayo clínico fase III RE-LY (n = 18.113 pacientes con FA), de dos años de duración, multicéntrico, aleatorizado, en el que se comparan dos grupos de pacientes con Db a dosis fijas [110 mg/12 h (Db 220) y 150 mg/12 h (Db 300)], frente a warfarina (Wf) a dosis variable (para INR 2-3). La asignación a los grupos de tratamiento con distintas dosis de Db fue ciega, si bien fue abierta para asignar el principio activo, lo cual limita la validez interna del ensayo. La variable principal de eficacia fue la combinación de incidencia de ictus y ES⁴.

El análisis primario se diseñó para verificar si alguna de las dosis de Db demostraba no inferioridad frente a Wf y, si lo cumplían, se buscaba la superioridad. El análisis primario sólo fue por intención de tratar y no se incluyó un análisis por protocolo, como recomienda la EMA, lo cual supone otra limitación del estudio, dado el alto número de abandonos³. Ambos grupos cumplieron la condición de no inferioridad^{4,5}.

En el análisis de superioridad Db 220 mg no tuvo diferencias significativas frente a Wf, mientras que Db 300 mg demostró

superioridad con una RAR de la variable principal de 1,15% a los dos años y con un NNT de 87, debido fundamentalmente a la reducción de ictus y no de ES^{3,6}.

Esta superioridad sólo se cumple en los pacientes cuyo tiempo en rango terapéutico con Wf está por debajo del 65,4%⁷ y un riesgo trombotico para FA \geq 2 según las categorías CHADS₂⁸ (escala que predice el riesgo de ictus en pacientes con FA no tratados con anticoagulantes).

No existen estudios frente al acenocumarol, el AVK más utilizado en España, se asume que los resultados frente a Wf son extrapolables.

SEGURIDAD

Los datos se basan fundamentalmente en el estudio RE-LY, en el que la variable principal de seguridad fue el sangrado grave.

Db 220 presentó menos sangrados graves que Wf (RAR -1,3% a los dos años, NNH = 77)^{4,6}, aunque en pacientes con INR bien controlado esta dosis no redujo el riesgo de hemorragia³.

Db 300 presentó menos sangrado grave en > de 75 años⁹, aunque mostró mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (1% más a los dos años)^{4,6}.

La frecuencia de hemorragias graves con ambas dosis se incrementó con la edad y con el deterioro del aclaramiento de creatinina⁹, lo que atenúa los beneficios de Db 300 mg.

Ambas dosis de Db presentaron menos riesgo de sangrado menor, intracraneal e ictus hemorrágico frente a Wf, con diferencias estadísticamente significativas³.

Hasta el 1 de noviembre se han notificado 256 casos de hemorragia grave con resultado de muerte asociada al uso de Db, por lo que la EMA y FDA continuarán vigilando el perfil de seguridad.

Un reciente meta-análisis (n=30.514) demuestra el aumento significativo del riesgo de infartos de miocardio (IM) y síndrome coronario agudo (SCA) con su uso (OR=1,33; IC=1,03-1,71; P=0,03)¹⁰.

Otros efectos secundarios observados en el RE-LY son la dispepsia y el dolor abdominal (RAR aprox 5%, NNH=18)³, probablemente por el ácido tartárico de la cápsula¹.

La tasa de abandono fue alta en los tres grupos de tratamiento, siendo significativamente mayor con ambas dosis de Db (5% mayor), y siendo también mayor el nº de abandonos por reacciones adversas graves (1% mayor)^{3,4}.

No se han observado alteraciones hepáticas graves¹¹, como las encontradas con ximelagatrán.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y tras las alertas de las agencias reguladoras se ha establecido la evaluación de la función renal previa al inicio del tratamiento y durante el mismo cuando se sospeche su alteración, y como mínimo una vez al año en pacientes con IR previa o >75 años¹². Se recomienda estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal <50 kg o con insuficiencia renal.

En general el Db tiene menos interacciones medicamentosas y alimentarias que los antagonistas de la vitamina K (AVK), si bien, hay que resaltar algunas de relevancia clínica: el uso concomitante de AAS, clopidogrel y AINEs aumenta el riesgo de hemorragia; los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la absorción un 20-25%; está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la glicoproteína-P (ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus) y se debe tener precaución con los inductores de la misma (rifampicina, carbamazepina y fenitoína)^{2,13}.

Una de las principales desventajas de Db es la ausencia de antídoto específico ante una situación de urgencia¹⁴.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las opciones terapéuticas disponibles para esta indicación actualmente son los AVK, Db y rivaroxabán. Algunas guías de práctica clínica establecen a los AVK como anticoagulantes de elección para pacientes de riesgo moderado o alto de FA (CHA₂DS₂-VAsc \geq 2) y con buen control de INR (más del 65% del tiempo en rango terapéutico).

Se puede considerar la prescripción de Db en pacientes con mal control de INR a pesar de buena adherencia terapéutica o con alergias o efectos secundarios intolerables de AVK¹⁵.

La necesidad de una sola dosis diaria de los AVK y el control del INR de estos pacientes podría aumentar la adherencia al tratamiento, frente a las dos dosis de Db, que puede suponer una desventaja.

Las limitaciones del RE-LY, el balance coste efectividad, la ausencia de un medio fácilmente disponible para evaluar el grado de anticoagulación con Db, la ausencia de antídoto y la posibilidad de hemorragias potencialmente mortales tras una lesión¹⁴, hacen

necesaria una valoración prudente ante el entusiasmo con la llegada de este nuevo agente.

CONCLUSIONES

1. Db en dosis terapéuticas ha demostrado una eficacia similar en la reducción del ictus y ES frente a Wf.
2. El beneficio de la dosis de 300 mg respecto a Wf, en cuanto a eficacia y reducción del sangrado intracraneal, sólo se ha demostrado en pacientes con inadecuado control de INR.
3. Un reciente meta-análisis demuestra el aumento significativo del riesgo de IM y SCA con su uso.
4. Aunque no existen estudios frente al acenocumarol, el AVK más utilizado en España, se asume que los resultados frente a Wf son extrapolables.
5. El mayor rango terapéutico de Db evita la monitorización periódica que necesitan los AVK, aunque tiene la gran desventaja de no disponer de antídoto.
6. Las limitaciones del ensayo clínico y las alertas publicadas post-comercialización hacen valorar con reservas los posibles beneficios mostrados con la dosis superior.

Presentaciones:	Pradaxa® 75 mg, 110 mg (10, 30, 60 cápsulas duras: 16,39, 49,17 y 98,35 €, respectivamente) y 150 mg, 60 cápsulas duras (98,35 €).
Grupo terapéutico:	B01A. Inhibidores directos de trombina.
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Cupón precinto diferenciado. Visado de inspección.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

DABIGATRÁN 150 MG	3,28 €
DABIGATRÁN 110 MG	3,28 €
ACENOCUMAROL 2 MG	0,06 €
WARFARINA 5 MG	0,09 €
ACENOCUMAROL 4 MG	0,12 €
WARFARINA 10 MG	0,14 €
ACENOCUMAROL 2 MG + INR1	0,94 €
WARFARINA 5 MG + INR1	0,97 €
ACENOCUMAROL 4 MG + INR2	2,17 €
WARFARINA 10 MG + INR2	3,02 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis febrero 2012. Al comparar los costes se ha de considerar el del control del INR estimado entre 320 € y 750 € anuales (0,88-2,88 €/día).³

BIBLIOGRAFÍA

1. Brighton T. New oral anticoagulant drugs – mechanisms of action. Australian prescriber. 2010; 33 (2): 38-41.
2. Ficha técnica de Pradaxa®. AEMPS [en línea] 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. (Fecha de consulta: enero 2012).
3. Sierra JF, Alegre EJ, Cárdenas M, Puigventós F. Dabigatrán etexilato (Pradaxa®) en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular no valvular con riesgo de ictus. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH. (en línea) 2012. http://genesis.sefh.es/Documents/GENESIS_SEFH/Dabigatran_FA_DEF_GENESIS_SEFH_01_2011.doc [Fecha de consulta: enero 2012].
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2009;361:1139-51.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY Trial. New Engl J Med 2010; 363:1875-76.
6. Dabigatrán (Pradaxa®) for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. NPS Radar. August 2011.
7. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010; 376 (9745):975-83.
8. Oldgren J, Alings M, Darius H et al. Risk for stroke, bleeding and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ Score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann intern Med. 2011; 155: 660-7.
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, y col. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation.2011; 123:2363-72.
10. Uchino K, Hernández AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Arch Intern Med. Online January 9, 2012.
11. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol. 2007; 100(9):1419-1426.
12. Bleeding with Dabigatrán (Pradaxa®). The Medical letter. 2011; 53 (1379/1380): 98.
13. Dabigatrán for atrial fibrillation. Why we can not rely on RE-LY. Therapeutics letter. January-March 2011.
14. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on Dabigatran. New Engl J Med. 2011; 365; 21: 2039-40.
15. Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation. Consensus Statements. NHS-Scotland. October 2011.

Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000