



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

Dabigatrán: una nueva alternativa terapéutica en la prevención del infarto cerebral

J. Gállego^{a,*} y M.C. Gil Alzueta^b

^aUnidad de Ictus, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^bServicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Antivitamina K;
Interacciones;
Dabigatrán;
Embolismo;
Infarto cerebral

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Vitamin K antagonists;
Interactions;
Dabigatran;
Embolicism;
Stroke

Resumen

El tratamiento con anticoagulantes antivitamin K es especialmente temido por la gran variabilidad de su efecto terapéutico. Los inhibidores de la trombina han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular con los criterios de inclusión del estudio RE-LY. El dabigatrán es tan eficaz pero mucho más seguro que los fármacos antivitamin K (110 mg/ 12 h) o más eficaz con similar margen de seguridad (150 mg/ BID). El dabigatrán no produce hepatotoxicidad y no precisa monitorización. La elección de la dosis debe basarse en factores específicos del paciente (comorbilidad coronaria, descenso de la función renal, edad, bajo peso, administración de fármacos para la FA o inhibidores P-gp, historia de hemorragia digestiva). Constituye sin duda la nueva alternativa a los antivitamin K, mejor en muchos aspectos y realmente preferida para la mayoría de pacientes considerando los inconvenientes de los antivitamin K.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Dabigatran: a new therapeutic alternative in the prevention of stroke

Abstract

Therapy with vitamin K antagonists (VKA) is especially feared because of its variable therapeutic effect. Direct thrombin inhibitors have been demonstrated to be safe and effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation (AF) eligible for inclusion in the RE-LY trial. Dabigatran provides equal or superior efficacy to VKA (110 mg BID) and is much safer than VKA, with a similar safety margin (150 mg BID). Dabigatran does not lead to liver dysfunction and does not require monitoring. The choice of dose should be based on specific patient characteristics (coronary disease, decreased renal function, age, low body weight, administration of other drugs for AF or P-glycoprotein inhibitors,

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgallegoc@meditex.es (J. Gállego).

history of gastrointestinal bleeding). Dabigatran is a viable alternative to VKA that provides many advantages over these drugs and is certainly preferred by most patients due to the problems of VKA follow-up.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones en España, y representan el mayor motivo de incapacidad, ya que hasta un 90% de los pacientes presenta secuelas, que en el 30% de los casos inhabilitan al individuo para realizar las actividades cotidianas¹. La fibrilación auricular (FA) constituye la arritmia más frecuente en el adulto y su presencia incide conforme aumenta la edad, doblándose por cada década de vida. Se estima en al menos el 5% en personas mayores de 65 años y el 9% en los mayores de 80^{2,3}. En un estudio poblacional realizado en nuestro país su prevalencia fue del 8,5% en personas de 60 o más años, variando desde un 4,2% en sujetos de 60-64 años hasta un 16,5% en los mayores de 84 años⁴. Globalmente ello supone unos 800.000 casos de esta arritmia en España. El estudio identificó, como predictores de FA, la presencia de enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial (HTA), la edad y la hipertrofia ventricular izquierda. La FA, después de la HTA, es el segundo factor de riesgo causal más importante de desarrollo de ictus. Los ictus cardioembólicos constituyen el 30% de todos los ictus isquémicos, siendo la FA la principal causa, entre el 50 y el 80% de este grupo, siendo independiente del tipo basal de FA (de novo, paroxística, persistente, permanente o *flutter*)⁵. Cifra que posiblemente sea incluso superior si se tiene en cuenta el importante porcentaje de FA paroxística no detectada durante la hospitalización de los pacientes. La monitorización Holter de 24 h puede detectar FA de novo en el 9,4% de los pacientes con ictus⁶.

Los estudios epidemiológicos realizados al respecto confirman que el riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular (FANV) es del 5% por año, de 2 a 7 veces más que los que no la padecen, y se incrementa a más del 23% en mayores de 80 años⁷. El ictus relacionado con la FA se asocia a mayor discapacidad, mortalidad y recurrencia, y conlleva un mayor coste sanitario⁸⁻¹⁰. No toda FA presenta el mismo riesgo de ictus; por dicho motivo los expertos han optado por crear fórmulas capaces de estratificar ese riesgo, haciéndolo en función de las características del paciente. Todas las guías de práctica clínica publicadas en los últimos años recomiendan, de forma unánime, la anticoagulación oral para los pacientes con FANV que presenten un riesgo alto de embolia cardíaca en ausencia de contraindicaciones^{11,12}. Sin embargo, se podían observar algunas discrepancias a la hora de clasificar a los pacientes en los distintos grupos de riesgo. Para intentar superar estos problemas, se propuso en 2001 el esquema CHADS₂ (*congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke*) de clasificación del riesgo car-

dioembólico en la FANV, que consiste en una tabla que asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: insuficiencia cardíaca reciente, HTA, edad ≥ 75 años y diabetes mellitus (DM), y 2 puntos al antecedente de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) (tabla 1)¹³. Los pacientes con índice CHADS₂ 0-2 presentaron una tasa de embolias de 4,63, frente a 17,31/100 pacientes/año en aquellos con índice ≥ 3 ($p = 0,00087$). Recientemente se ha publicado la nueva guía europea con la modificación de la escala CHADS₂ y el enfoque basado en factores de riesgo para los pacientes con FA como un acrónimo, CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], DM, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de género [femenino])¹⁴. Este esquema está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia clínica de ictus o ataque isquémico transitorio o edad ≥ 75 años, y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, DM, insuficiencia cardíaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y género femenino¹⁴.

Limitaciones del tratamiento anticoagulante con antivitaminas K

Las estrategias de tratamiento en la FA se basan en la prevención de la tromboembolia y el tratamiento de la propia arritmia. Recientemente, la dronedarona ha demostrado una reducción significativa del riesgo de ictus¹⁵. Los estudios de prevención antitrombótica han demostrado la eficacia de la warfarina frente al ácido acetilsalicílico o placebo, así como a la combinación acetilsalicílico y clopidogrel¹⁶. Sin embargo, la anticoagulación oral con antivitaminas K presenta importantes limitaciones e inconvenientes como interacciones con fármacos y alimentos, respuesta impredecible, alta variabilidad interindividual y estrecho margen terapéutico que obliga a una estrecha monitorización analítica de cada paciente para mantener un equilibrio entre valores demasiado bajos de fármaco y un exceso que podría provocar hemorragias. Éstas sean quizás algunas de las razones por las que menos del 50% de los pacientes que requieren tratamiento anticoagulante oral continúa a largo plazo este tratamiento, y éstos sólo se encuentran correctamente anticoagulados el 50% de su tiempo^{17,18}.

Dabigatrán. Nuevo anticoagulante inhibidor directo de la trombina

El desarrollo de nuevos anticoagulantes orales constituye sin duda la alternativa en aras de lograr una efectividad similar o superior, adecuado perfil de seguridad, una dosis fija que no precise monitorización, escasas interacciones con alimentos y fármacos, comienzo de acción y metabolización rápida y reversible, y coste-efectivo.

El dabigatrán etexilato es un profármaco que se metaboliza rápidamente mediante una esterasa sérica a su forma activa, dabigatrán. Su mecanismo de acción radica en su efecto directo como inhibidor competitivo de la trombina. Bloquea la trombina libre y la unida al coágulo, evitando sus efectos procoagulantes, como la conversión de fibrinógeno a fibrina, la activación plaquetaria y el aumento de diversos factores de coagulación (V, VIII y XI). Presenta una biodisponibilidad del 6,5% el 80% de su eliminación es renal y presenta una vida media de 12 a 17 h, alcanzándose sus máximas concentraciones entre las 0,5 y las 2 h¹⁹.

Estudio RE-LY

Este fármaco ha sido recientemente evaluado en un estudio para la prevención del ictus en pacientes con FA, el estudio RE-LY. Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, prospectivo, abierto para warfarina y doble ciego para las 2 dosis de dabigatrán probadas, llevado a cabo en 951 centros de 44 países²⁰. Se seleccionaron 18.113 pacientes con seguimiento de 2 años. La edad media fue de 71,5 años, el 63% varones. Se compararon 2 dosis fijas de dabigatrán (110 mg 2 veces al día y 150 mg 1 vez al día) con warfarina ajustada a un INR (*international normalized ratio*) de 2,0 a 3,0 (estudio abierto) en pacientes con FA y riesgo de sufrir ictus.

La distribución de los pacientes entre los 3 grupos del ensayo no mostró diferencias significativas en las características basales entre los grupos de dabigatrán etexilato y el grupo de warfarina. Se logró un porcentaje de tiempo dentro del intervalo terapéutico del INR entre el 67% en pacientes con experiencia previa con warfarina y el 61% entre los que no la tenían (aproximadamente el 50% de los pacientes no tenía experiencia previa con warfarina), grupo con menores probabilidades de lograr un buen control.

Los principales criterios de inclusión fueron la presencia de FA documentada mediante electrocardiograma y una de las siguientes características: ictus o AIT previo, FEVI < 40%, insuficiencia cardíaca clase II-IV y rango de edad \geq 75 o entre 65 y 74 años si presentaban otro factor de riesgo vascular (DM, HTA, coronariopatía). Se excluyó a los pacientes con ictus en las 2 semanas previas, o ictus grave en los 6 meses previos, valvulopatía severa o insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. El objetivo principal del estudio fue determinar que dabigatrán no era inferior a warfarina.

Los parámetros primarios de evaluación fueron el padecer un ictus o embolia sistémica. El seguimiento del estudio se completó en un 99,9% de los casos. Durante un seguimiento medio de 2 años, las tasas anuales de la variable principal (ictus o embolia sistémica) fueron del 1,53% entre quienes tomaban la dosis baja de dabigatrán, el 1,11% con la dosis alta y el 1,69% entre quienes tomaban warfarina.

En los resultados revisados²¹ de eficacia durante un seguimiento medio de 2 años, la tasa anual de la variable principal (ictus o embolia sistémica) fue, para la dosis baja de dabigatrán (110 mg/ 12 h), del 1,54% para la dosis alta de dabigatrán (150 mg/ 12 h) del 1,11% y para warfarina del 1,71%. El riesgo relativo (RR) frente a warfarina fue, con la dosis baja, de 0,90 (0,74-1,10); $p = 0,29$ ($p < 0,001$ para no inferioridad) y con la dosis alta, de 0,65 (0,52-0,81) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que dabigatrán 150 mg/ 12 h ha mostrado superioridad frente a warfarina, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 35% respecto a la variable combinada de ictus y embolia sistémica.

La mortalidad anual fue del 3,75 y el 3,64% para los grupos en dosis baja y alta, respectivamente, comparado con el 4,13% para warfarina. El RR fue 0,91 (0,8-1,03) para la dosis baja ($p = 0,13$) y 0,88 (0,77-1) para la dosis alta ($p = 0,051$).

Quando se analizó la actividad de dabigatrán frente a warfarina en ictus o embolia sistémica se observó que la dosis de 110 mg es similar, pero la de 150 mg es superior. Al estudiar el tiempo hasta el primer ictus, los 2 brazos de dabigatrán ofrecieron mejores resultados, especialmente con la dosificación de 150 mg, con una reducción del RR del 35%.

Las tasas anuales de infarto de miocardio en una revisión posterior fueron del 0,82, el 0,81 y el 0,64% para la dosis baja de dabigatrán y dosis alta de dabigatrán y warfarina, respectivamente. Las tendencias del riesgo fueron similares a la warfarina con las 2 dosis de dabigatrán: para la dosis baja de dabigatrán en 1,29 (0,96-1,75; $p = 0,09$) y para la dosis alta en 1,27 (0,94-1,71; $p = 0,12$)²².

Las tasas de ictus hemorrágico fueron del 0,12% anual ($p < 0,001$) y el 0,1% anual ($p < 0,001$) para los grupos en las dosis baja y alta, respectivamente, y del 0,38% para warfarina. El RR frente a warfarina fue, con la dosis baja, de 0,31 (0,17-0,56) ($p < 0,001$ para superioridad) y con la dosis alta, de 0,26 (0,14-0,49) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con ambas dosis de dabigatrán se ha mostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 74 y el 69% respectivamente, con respecto a la variable de ictus hemorrágico. Al evaluar el ictus isquémico mostró una tasa anual con la dosis baja de dabigatrán del 1,28% con la dosis alta de dabigatrán del 0,86% y con warfarina del 1,14%. El RR frente a warfarina fue, con la dosis baja, de 1,13 (0,89-1,42) ($p = 0,31$) y con la dosis alta, de 0,75 (0,58-0,97) ($p = 0,03$ para superioridad), lo que significa que con dabigatrán 150 mg/ 12 h se ha mostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 25% con respecto a la variable de ictus isquémico. Las tasas de hemorragia grave fueron 2,87% ($p = 0,003$ frente a warfarina) para la dosis baja, 3,32% (no significativa frente a warfarina) para la dosis alta y 3,57% para warfarina (tabla 2). El RR frente a warfarina fue, con la dosis baja, de 0,80 (0,70-0,93) ($p = 0,003$) y con la dosis alta, de 0,93 (0,81-1,07) ($p = 0,31$), lo que significa que con dabigatrán 110 mg/ 12 h se ha mostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 20% con respecto a la variable de seguridad de hemorragia grave, mientras que en las hemorragias intracraneales la reducción del RR fue del 70 y el 59% respecto a las dosis de 110 y 150 mg/ 12 h.

Teniendo en cuenta los datos del ensayo clínico RE-LY, se puede hacer una extrapolación acerca de qué significaría una reducción del riesgo relativo de un 35% de padecer ic-

Tabla 1 Estratificación del riesgo de ictus en fibrilación auricular no valvular y recomendaciones terapéuticas. Criterios CHADS₂

Puntos	Nivel de riesgo	Riesgo anual de ictus (%)	Recomendaciones ² de tratamiento
0	Bajo	1	AAS
1	Bajo a moderado	1,50	Anticoagulación (INR: 2-3) o AAS
2	Moderado	2,50	Anticoagulación (INR: 2-3)
3	Alto	5	Anticoagulación (INR: 2-3)
≥ 4	Muy alto	> 7	Anticoagulación (INR: 2-3)

1 punto: edad avanzada (> 75 años), HTA, insuficiencia cardíaca, diabetes
 2 puntos: ictus previo (infarto cerebral o AIT)
 AAS: ácido acetilsalicílico; HTA: hipertensión arterial; INR: *international normalized ratio*.
 Tomada de Cage et al, 2001.

tus y/o embolia sistémica en condiciones de práctica clínica habitual; por ejemplo, en una población de 100.000 pacientes/año que tomen DAB 150 mg se podrían evitar 3.490 ictus, mientras que con los AVK en esa misma población se podrían evitar 2.920 ictus^{20,22,23}. Hablando de variables de seguridad, una reducción del riesgo relativo de un 42% de padecer una hemorragia fatal en condiciones de práctica clínica habitual, en una población de 100.000 pacientes/año que toman DAB 110 mg se presentarían 190 sangrados fatales, mientras que con los AVK en esa misma población se presentarían 330 sangrados fatales^{20,22,24}.

En el estudio, 3.623 pacientes distribuidos equitativamente en los 3 brazos tenían historia de ictus o AIT previo (aproximadamente un 20%). Los resultados fueron similares al estudio general para ictus o embolia sistémica (tasa anual para warfarina del 2,78%; dabigatrán 110 mg, del 2,32%; dabigatrán 150 mg, del 2,07%), sin diferencias significativas para los pacientes con o sin historia de ictus/ AIT previo, aunque con unos márgenes de confianza amplios. Sí hubo una diferencia significativa con menor riesgo de hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico para dabigatrán a dosis bajas y altas. Dabigatrán etexilato 110 y 150 mg (2 dosis diarias) fueron no inferiores a la warfarina, con menos ictus hemorrágicos. Dabigatrán mostró una reducción similar de hemorragia intracraneal en pacientes con ictus/ AIT previos al compararlo con la población general del estudio RE-LY²¹ (tabla 2). Los resultados con dabigatrán etexilato en pacientes con ictus/ AIT previos fueron consistentes con el estudio original.

A modo de resumen de los hallazgos del estudio, las dosis bajas de dabigatrán (eficacia similar con menor riesgo hemorrágico que la warfarina) estarían indicadas en pacientes con mayor riesgo hemorrágico y factores favorecedores como: edad muy avanzada, HTA mal controlada, historia de hemorragia cerebral previa, neuroimagen (TC/

RM) de leucoaraiosis o microhemorragias cerebrales e INR altos.

Las dosis altas de dabigatrán (eficacia superior con riesgo hemorrágico similar que la warfarina) estarían indicadas en pacientes con mayor riesgo cardioembólico, en pacientes con problemas con INR infraterapéutico o no anticoagulados injustificadamente, o por problemas con los antagonistas de la vitamina K. En el caso de pacientes con isquemia cerebral previa, no hay una dosis definida, aunque se podrían tomar las mismas consideraciones generales.

Efectos adversos

El efecto adverso que se observó con mayor frecuencia fue la dispepsia, debida a la cubierta de los gránulos, que contiene ácido tartárico. El número de pacientes que tuvo que dejar dabigatrán fue significativamente mayor (el 11,8 y el 11,3% por año, respectivamente) que con warfarina (el 5,8% por año). Este problema puede solucionarse administrando inhibidores de la bomba de protones. El resto de efectos secundarios frecuentes fue similar al que se registra con otros anticoagulantes orales y en ocasiones inferior a los que presenta la warfarina.

La hepatotoxicidad previamente descrita con ximegalatrán no se observó con este fármaco, de tal forma que el número de pacientes con elevación 3 veces el rango de transaminasas fue similar al observado con warfarina. Asimismo, se observó un incremento numérico de las tasas de infarto agudo de miocardio (IAM) al compararlo con warfarina que no fue estadísticamente significativo, aunque esto no está aclarado, que se atribuye a un posible efecto protector de la warfarina frente a la coronariopatía en pacientes con aterosclerosis. En un análisis posterior recientemente publicado se confirma este hallazgo, aunque sin modificación alguna sobre la superioridad y efecto preventivo del fármaco²². No se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad.

Interferencia con inhibidores de la glucoproteína-P

Un aspecto de gran importancia es que presenta escasas interacciones con alimentos y con otros fármacos, dado que no existe metabolismo de éste a través del citocromo p450, pero hay que tener en cuenta la elevación de valores séricos del fármaco con el uso de inhibidores de la glucoproteína-P (gp-P), verapamilo, amiodarona, rifampicina y quinidina, dado que el dabigatrán etexilato es sustrato del transportador de la gp-P²⁵. Apesar de que el subanálisis del RE-LY no mostró la interacción entre la amiodarona y la eficacia de dabigatrán, la posibilidad de interacciones se debe tener en consideración²⁵⁻²⁷.

Dabigatrán en pacientes con antecedentes de ictus

No disponemos de datos claros acerca de la dosis más adecuada para el tratamiento de los pacientes que han tenido un AIT o un ictus isquémico. Basándose en los análisis de subgrupos, sin diferencias significativas en la tasa de ictus o embolia sistémica, pero con reducción significativa de ictus hemorrágicos, hemorragia grave en ambos grupos (pero mayor en pacientes tratados con 110 mg), o hemorragia intracraneal sin aumento de la hemorragia gastrointestinal gra-

Tabla 2 Estudio RE-LY. Resultados revisados²²

Episodios	Dabigatrán 110 mg (n = 6.015)		Dabigatrán 150 mg (n = 6.076)		Warfarina (n = 6.022)		Dabigatrán 110 mg frente a warfarina		Dabigatrán 150 mg frente a warfarina		Dabigatrán 150 mg frente a 110 mg	
	Número de pacientes	% año	Número de pacientes	% año	Número de pacientes	% año	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Ictus o embolismo sistémico	183	1,54	134	1,11	202	1,71	0,90 (0,74-1,10)	< 0,001 para no inferior, 0,30	0,65 (0,52-0,81)	< 0,001 para no inferior, < 0,001	0,72 (0,58-0,90)	0,004
Ictus	171	1,44	122	1,01	186	1,58	0,91 (0,74-1,12)	0,38	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001	0,70 (0,56-0,89)	0,003
Hemorrágico	14	0,12	12	0,10	45	0,38	0,31 (0,17-0,56)	< 0,001	0,26 (0,14-0,49)	< 0,001	0,85 (0,39-1,83)	0,67
Isquémico o inespecífico	159	1,34	111	0,92	143	1,21	1,11 (0,88-1,39)	0,35	0,76 (0,59-0,97)	0,03	0,69 (0,54-0,88)	0,002
No discapacitante	60	0,50	44	0,37	69	0,58	0,86 (0,61-1,22)	0,40	0,62 (0,43-0,91)	0,01	0,72 (0,49-1,07)	0,10
Discapacitante o mortal	112	0,94	80	0,66	119	1,01	0,93 (0,72-1,21)	0,61	0,66 (0,50- 0,87)	0,004	0,70 (0,53-0,94)	0,02
Infarto de miocardio	98	0,82	97	0,81	75	0,64	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12	0,98 (0,74-1,30)	0,88
Embolia pulmonar	14	0,12	18	0,15	12	0-10	1,16 (0,54-2,51)	0,71	1,47 (0,71-3,06)	0,30	1,27 (0,63-2,56)	0,50
Hospitalización	2.312	19,4	2.430	20,2	2.458	20,8	0,92 (0,87-0,97)	0,003	0,97 (0,92-1,03)	0,34	1,06 (1,00-1,12)	0,04
Muerte por causas vasculares	289	2,43	274	2,28	317	2,69	0,90 (0,77-1,06)	0,21	0,85 (0,72-0,99)	0,04	0,94 (0,79-1,11)	0,44
Muerte por cualquier causa	446	3,75	438	3,64	487	4,13	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,00)	0,051	0,97 (0,85-1,11)	0,66

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

ve, se ha sugerido que la dosis de 110 mg podría ser la opción terapéutica más adecuada²⁵.

Hemorragia grave en pacientes con dabigatrán

Aunque no hay un antídoto específico para neutralizar el efecto anticoagulante de dabigatrán, dada la corta duración de su efecto, la suspensión del fármaco suele bastar para revertir toda actividad anticoagulante excesiva. En ausencia de antídoto específico, hay que recordar que tiene una vida media de 12 a 17 h, que a las 6 h de haber administrado el fármaco, el efecto anticoagulante empieza a disminuir, acabando a las 12 h. Dabigatrán permite la hemostasia quirúrgica y es dializable.

En situaciones de hemorragias muy graves se puede plantear el empleo del factor VII activado o complejo protrombínico²⁸. En la actualidad, no hay datos clínicos publicados acerca del uso de estos agentes en pacientes tratados con dabigatrán etexilato y la información relativa a otros nuevos anticoagulantes orales es limitada.

Tratamiento con tPA y dabigatrán

El tiempo de coagulación de ecarina se ha utilizado en gran parte como herramienta de investigación con una accesibilidad algo limitada, pero hasta la fecha no disponemos de parámetros de laboratorio debidamente validados para la monitorización de los efectos anticoagulantes en situaciones de urgencia²⁸. Al contrario de lo que sucede con la warfarina, no disponemos de un test de laboratorio totalmente fiable y rápido para evaluar la intensidad o grado de anticoagulación en pacientes tratados con dabigatrán. Desconocemos el efecto del dabigatrán en el tratamiento con tPA y su potencial riesgo hemorrágico. En espera de más evidencias no debería emplearse el tPA sistémico en pacientes tratados con dabigatrán²⁹⁻³¹.

Cuestiones abiertas

Las posibles dudas planteadas sobre el estudio son: el seguimiento corto (2 años), falta de antídoto para el fármaco, la disponibilidad de un marcador fiable para detectar en el área de urgencias a pacientes tratados, el ligero incremento del infarto de miocardio y la exclusión de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). En este último aspecto, y aunque no fue testado en el estudio RE-LY, podría recomendarse una dosis inferior en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min²⁵.

El estudio excluyó a pacientes con valvulopatías, ictus incapacitante recientes, de menos de 2 semanas, o cualquier ictus en un período inferior a 6 meses, pacientes con riesgo hemorrágico, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o con enfermedad hepática. Quedan pendientes estudios de seguridad como la combinación con amiodarona u otros fármacos antiarrítmicos y la posible interacción con los inhibidores de la bomba de protones.

Sn embargo, como se ha comentado, estas objeciones potenciales se ven claramente superadas por el perfil del fármaco, que ofrece una alternativa realmente muy eficaz y mucho más segura, cómoda y de fácil manejo para un importante número de pacientes con FA que en la actuali-

dad carecen de un tratamiento adecuado por los problemas con los antagonistas de la vitamina K¹⁶.

Conclusiones

La población del estudio RE-LY, con una edad media de 71,5 años, un 63% varones, tipo de FA, puntuación media del CHAD₂ de 2,1, un 20% de pacientes incluidos con historia previa de AIT o ictus, un 17% IAM, un 32% insuficiencia cardíaca y un 50% de experiencia previa con los anticoagulantes orales, refleja la situación habitual en la práctica clínica diaria. Es razonable pensar que si bien los pacientes tratados previamente con fármacos antivitaminas K y excelente control del INR pueden ganar con el cambio a dabigatrán, por el contrario, muchos pacientes en FA y por lo menos un factor de riesgo adicional para sufrir un ictus pueden beneficiarse de forma rotunda con dabigatrán. El tratamiento con dabigatrán ha demostrado una relación coste-beneficio para la prevención del ictus en pacientes mayores de 65 años con FA no valvular en mayor riesgo de ictus³².

Los inhibidores de la trombina han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención del ictus en pacientes con FA con los criterios de exclusión del estudio RE-LY. Dabigatrán es tan eficaz pero mucho más seguro que los fármacos antivitaminas K (110 mg/12 h) o más eficaz con similar margen de seguridad (150 mg/BID [2 veces al día]). Dabigatrán no produce hepatotoxicidad y no precisa monitorización. La elección de la dosis debe basarse en factores específicos del paciente (comorbilidad coronaria, descenso de la función renal, edad, bajo peso, administración de fármacos para la FA o inhibidores P-gp, historia de hemorragia digestiva). Constituye, sin duda, la nueva alternativa a los antivitaminas K, mejor en muchos aspectos y realmente preferida para la mayoría de pacientes considerando los inconvenientes de los antivitaminas K.

La Food and Drug Administration de Estados Unidos y la agencia canadiense Health Canada han aprobado el uso de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, y fue aprobado por la Comisión Europea para su comercialización en Europa para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV y uno o más factores de riesgo de ictus. Con el uso de este fármaco es esperable lograr la reducción de un gran número de ictus y sus devastadoras consecuencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Defunciones según causa de muerte [consultado 6-4-2009]. Disponible en: www.ine.es
- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17-40.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention:

- the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
4. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Listerri JL, et al; Investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:616-24.
 5. Sacco FL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-90.
 6. Yu EH, Lungu C, Kanner RM, Libman RB. The use of diagnostic tests in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:178-84.
 7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
 8. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
 9. Penado S, Cano M, Acha O, Hernández JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med*. 2003;114:206-10.
 10. Brüggengjürgen B, Fossnagel K, Boll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health*. 2007;10:137-43.
 11. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Orijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/ AHA/ ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2006;8: 651-745.
 12. Almendral J, Marín E, Medina O, Peinado R, Pérez L, Ruiz R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54: 307-67.
 13. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
 14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12:1360-420.
 15. Hohnloser SH, Orijns HJGM, Van Eckels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
 16. Gil Núñez A. Avances en la prevención de la isquemia cerebral por fibrilación auricular. *Neurología*. 2010;25:401-8.
 17. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, Van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008; 6:1500-6.
 18. Reynolds MR, Shah J, Essebag V, Olshansky B, Friedman PA, Hadjis T, et al. Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol*. 2006;97:538-43.
 19. Wienen W, Stassen JM, Priepke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2007;98:155-62.
 20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
 21. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Peilly PA, Yang S, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-63.
 22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Peilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
 23. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
 24. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. 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.
 25. Heidbuchel H, Verhamme P. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: from RE-LY to daily clinical practice. *Acta Cardiol*. 2010;65:491-7.
 26. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009;361:1200-2.
 27. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol*. 2010;9:273-94.
 28. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
 29. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:533-4.
 30. Dempfle CE, Hennerici MG. Dabigatran and stroke thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:203-5.
 31. Chong CA, Chiu L. Dabigatran and acute stroke thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:202.
 32. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2010;3.