



FORMACIÓN CONTINUADA - TERAPÉUTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Indicaciones del dabigatrán

J.M. Calvo Romero^{a,*} y E.M. Lima Rodríguez^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres

^b Centro de Salud de Montehermoso, Montehermoso, Cáceres

Recibido el 5 de noviembre de 2010; aceptado el 27 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Dabigatrán;
Inhibidores de la
trombina

KEYWORDS

Dabigatran;
Thrombin inhibitors

Resumen El dabigatrán es un nuevo inhibidor directo de la trombina de administración oral. Este artículo revisa los resultados de los principales ensayos clínicos que justifican las indicaciones actuales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de cadera y rodilla, la prevención de embolia en fibrilación auricular y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Indications for dabigatran

Abstract Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor. This article reviews the results of major clinical trials to justify the present indications in the prevention of venous thromboembolic disease in knee and hip orthopaedic surgery, prevention of embolism in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolic disease.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

El dabigatrán es un nuevo anticoagulante que actúa inhibiendo directamente de forma potente, competitiva y reversible la trombina, bloqueando la formación de fibrina a partir de fibrinógeno y la agregación plaquetaria dependiente de la trombina¹. Tiene un perfil farmacocinético predecible, por lo que no requiere habitualmente monitorización de su efecto anticoagulante. Se administra por vía oral como un profármaco, el dabigatrán etexilato, cuya bio-

disponibilidad es aproximadamente del 7%. La absorción es mayor en medio ácido, por lo que el fármaco se formula con un núcleo de ácido tartárico que crea un microambiente ácido¹⁻³. Los alimentos no disminuyen la absorción, pero sí la cirugía gástrica y los inhibidores de la bomba de protones. No obstante, este efecto de los inhibidores de la bomba de protones no se considera clínicamente significativo¹⁻³. Una vez absorbido en el estómago e intestino delgado, es metabolizado por esterasas ubicuas que se encuentran fundamentalmente en el plasma, convirtiéndose en el metabolito activo, el dabigatrán. La vida media es de unas 12-17 h, no se metaboliza en el hígado y se elimina en un 80% por el riñón¹⁻³. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min está contraindicado, y con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jm.calvo@orangemail.es
(J.M. Calvo Romero).

debe reducir la dosis¹⁻³. La amiodarona, el verapamilo, la claritromicina y sobre todo la quinidina son inhibidores de la glucoproteína P, de la que es sustrato el dabigatrán, por lo que aumentan los valores plasmáticos de este último. El uso de quinidina está contraindicado, y la dosis de dabigatrán debería reducirse si se administra conjuntamente con los otros inhibidores. La rifampicina y la hierba de San Juan son inductores de dicha glucoproteína¹⁻³. La dispepsia (incluido el dolor abdominal) es relativamente frecuente, ya que ocurre en aproximadamente el 11% de los pacientes tratados durante una media de 2 años⁴. No hay evidencia de hepatotoxicidad asociada al dabigatrán, al contrario de lo que ocurre con el ximelagatrán¹⁻³. El dabigatrán causa una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, pero con una relación curvilínea con una meseta a concentraciones altas⁵. También puede prolongar el tiempo de protrombina, pero éste es poco sensible al efecto anticoagulante del dabigatrán. Los métodos más sensibles para determinar el efecto anticoagulante del dabigatrán son el tiempo de trombina y el tiempo de ecarina^{2,6}. No hay antídoto específico, pero en casos de hemorragia amenazante para la vida se puede considerar el uso de factor VII activado y concentrado de complejo protrombínico⁶. El dabigatrán está contraindicado en embarazadas, lactantes y niños.

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica

El dabigatrán ha demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla. En el estudio RE-MODEL⁷ se estudiaron 2.076 pacientes sometidos a sustitución protésica de rodilla, comparando dabigatrán a dosis de 150 mg y 220 mg una vez al día comenzando con la mitad de la dosis de 1 a 4 h después de la cirugía con enoxaparina a dosis de 40 mg subcutáneos al día comenzando la tarde antes de la cirugía, durante 6-10 días. A los 3 meses, el resultado primario de eficacia (ETV venográfica o sintomática y mortalidad) ocurrió en el 37,7% de los pacientes tratados con enoxaparina y en el 36,4 y 40,5% de los tratados con 220 mg y 150 mg de dabigatrán, respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los 3 grupos (1,3% frente a 1,5 y 1,3%, respectivamente).

En el estudio RE-NOVATE⁸ se estudiaron 3.494 pacientes que recibieron una sustitución protésica de cadera, comparando dabigatrán y enoxaparina con igual pauta que en el estudio RE-MODEL, durante una media de 33 días. Al final del tratamiento, el resultado primario de eficacia (ETV venográfica o sintomática y mortalidad) ocurrió en 6,7% de los pacientes tratados con enoxaparina y en el 6 y 8,6% de los tratados con 220 y 150 mg de dabigatrán, respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los 3 grupos (1,6% frente a 2 y 1,3%, respectivamente).

En el estudio RE-MOBILIZE⁹ se estudiaron 1.896 pacientes (sólo un 73% de los aleatorizados) a los que se les realizó una artroplastia de rodilla, comparando dabigatrán en dosis de 150 y 220 mg una vez al día comenzando con la mitad de la dosis de 6 a 12 h tras la cirugía con enoxaparina a dosis de 30 mg subcutáneos cada 12 h comenzando de 12 a 24 h tras la cirugía (pauta de enoxaparina habitualmente utilizada en Norteamérica), durante 12-15 días. Al final del tratamiento,

el resultado primario de eficacia (ETV venográfica o sintomática y mortalidad) ocurrió en el 25,3% de los pacientes tratados con enoxaparina y en el 31,1 y 33,7% de los tratados con 220 y 150 mg de dabigatrán, respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los 3 grupos (1,4% frente a 0,6 y 0,6%, respectivamente).

Prevención de embolia en la fibrilación auricular

El estudio RE-LY⁴ incluyó 18.113 pacientes con una edad media de 71 años con fibrilación auricular (paroxística, persistente o permanente) y algún factor de riesgo mayor o la combinación de varios factores de riesgo menores para ictus. Comparó la warfarina, ajustada para conseguir una razón normalizada internacional (INR) de 2 a 3, con dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12 h y 150 mg cada 12 h. Tras un seguimiento medio de 2 años, el resultado primario (ictus o embolia sistémica) se alcanzó en el 1,69% por año de los pacientes tratados con warfarina, el 1,53% de los tratados con 110 mg cada 12 h de dabigatrán y el 1,11% de los tratados con 150 mg cada 12 h de dabigatrán. Las hemorragias mayores ocurrieron en el 3,36% por año, 2,71 y 3,11%, respectivamente. La incidencia de ictus hemorrágico fue del 0,38% por año, 0,12 y 0,10%, respectivamente. Hubo un aumento de la frecuencia de infarto agudo de miocardio en los pacientes tratados con dabigatrán (0,72 y 0,74% por año frente a 0,53%), aunque el número de casos fue relativamente pequeño. El dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12 h consigue tasas de ictus o embolia sistémica similares a la warfarina, pero con una menor frecuencia de hemorragias mayores, incluidos los ictus hemorrágicos. Mientras que el dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 h consigue menores tasas de ictus o embolia sistémica que la warfarina, con una frecuencia similar de hemorragias mayores, aunque la frecuencia de ictus hemorrágico sí es menor. Parece pues que la dosis de 150 mg cada 12 h podría ser más adecuada en pacientes con alto riesgo de embolia, y la dosis de 110 mg cada 12 h podría ser preferible en pacientes con un riesgo apreciable de hemorragia¹⁰.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

El estudio RE-COVER¹¹ incluyó 2.564 pacientes con ETV (trombosis venosa profunda de miembros inferiores o tromboembolia pulmonar) con una edad media de 55 años seguidos durante 6 meses. Todos ellos recibieron tratamiento agudo con un anticoagulante parenteral (la mayoría con heparina de bajo peso molecular) durante al menos 5 días. La primera dosis de dabigatrán se administró en las 2 h previas al momento correspondiente a la siguiente dosis del anticoagulante parenteral o en el momento de la suspensión de la heparina no fraccionada intravenosa. La dosis de dabigatrán fue 150 mg cada 12 h, y la dosis de warfarina se ajustó para conseguir una INR de 2 a 3. El 2,4% de los pacientes tratados con dabigatrán tuvo una recurrencia de la ETV frente al 2,1% de los tratados con warfarina. La frecuencia de hemorragias mayores fue similar (1,6% con dabigatrán frente a 1,9% con warfarina), pero el global de hemorragias fue

menor con dabigatrán (16,1% frente a 21,9%). La mortalidad y la frecuencia de síndrome coronario agudo y alteraciones de la función hepática fueron similares en ambos grupos. La suspensión del tratamiento por eventos adversos, sobre todo dispepsia, fue más frecuente en el grupo de dabigatrán (9% frente a 6,8%). Los estudios RE-MEDY y RE-SONATE valorarán la eficacia del dabigatrán en el tratamiento prolongado de la ETV.

Conclusiones

En los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), el denominado «tiempo en rango terapéutico» (TRT), definido habitualmente como el porcentaje de determinaciones de la INR en rango terapéutico, conseguido en ensayos clínicos es de un 60-65%^{4,11,12}. En la práctica real, el control de la INR se asume que es aún peor. En nuestro medio se ha descrito un TRT de sólo un 55%¹³. Existe una fuerte correlación entre las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas y el TRT en los pacientes tratados con AVK¹⁴. El riesgo de hemorragias asociadas a AVK es aún mayor en los primeros meses de tratamiento y en los pacientes mayores de 75 años¹⁵. Por ello, es posible que las ventajas del dabigatrán frente a los AVK en la práctica real sean mayores que las que demuestran los ensayos clínicos, especialmente en pacientes con un mal control de la INR, pacientes polimedicados sujetos a posibles interacciones farmacológicas con los AVK, en los primeros meses de tratamiento y en los ancianos^{10,12}. Por otro lado, parece que el cambio de un AVK a dabigatrán tendría poco sentido en los pacientes con un control excelente de la INR^{10,12}.

El dabigatrán ha demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de ETV en cirugía ortopédica de cadera o rodilla, en la prevención de embolia en pacientes de riesgo con fibrilación auricular y en el tratamiento de la ETV. Sus potenciales ventajas son su respuesta más predecible frente a los AVK, la no necesidad de monitorización periódica del efecto anticoagulante y la posible menor frecuencia de hemorragias. Las desventajas son el coste económico, la ausencia de un antídoto y de datos a largo plazo, la frecuencia de dispepsia y la dosificación en 2 tomas diarias en algunas indicaciones que puede dificultar el cumplimiento.

Existen indicaciones potenciales del dabigatrán cuya eficacia y seguridad están por establecer, que incluyen la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas, el síndrome coronario agudo, el intervencionismo coronario, la prevención de ETV en pacientes médicos y quirúrgicos no ortopédicos y la prevención de trombosis en pacientes con trombofilia^{3,16,17}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1885–9.
- Ordovás-Baines JP, Climent-Grana E, Jover-Botella A, Valero-García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp.* 2009;33:125–33.
- Maegdefessel L, Spin JM, Azuma J, Tsao PS. New options with dabigatran etexilate in anticoagulant therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:339–49.
- 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.
- Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1573–80.
- 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.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al., RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178–85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949–56.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al., RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24:1–9.
- Schwartz NE, Albers GW. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2010;41:1307–9.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–52.
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med.* 2009;361:1200–2.
- Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:1–10.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest.* 2008;133 Suppl6:160–98.
- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest.* 2008;133 Suppl6:257–98.
- Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:49–60.
- Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus.* 2010;19:486–91.