

DABIGATRÁN ETEXILATO

Tofiño González MI, De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V. S^o de Farmacia de la GAP de Talavera de la Reina.

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina que se presenta como alternativa a las heparinas de bajo peso molecular en la cirugía ortopédica de rodilla y cadera administrado por vía oral una vez al día. Está relacionado con ximelagatrán, otro antitrombótico peptidomimético retirado en 2006 debido a la aparición de cuadros graves de hepatotoxicidad. Aparentemente, dabigatrán no presenta los riesgos hepatotóxicos de su antecesor.

INDICACIONES

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos¹.

POSOLÓGIA

La dosis recomendada de dabigatrán (DAB) en artroplastia de rodilla es 220 mg una vez al día, en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse entre 1 y 4 horas tras la intervención con una única cápsula y continuar durante un total de 10 días con la dosis completa. En la artroplastia de cadera se recomienda la misma pauta durante un período entre 28 y 35 días. Cuando es necesario reducir la dosis se emplean 150 mg/día. No se debe iniciar el tratamiento si la hemostasia no está garantizada y no se recomienda su utilización en menores de 18 años¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Dabigatrán etexilato no presenta actividad farmacológica, una vez absorbido es metabolizado rápidamente por esterases en el plasma y en el hígado pasando a la forma activa (DAB). Se trata de un agente antitrombótico peptidomimético, que inhibe competitivamente la trombina de forma directa y reversible, interfiriendo en el paso de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, previniendo la formación de trombos. Inhibe tanto la trombina libre como la unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Posee una farmacocinética y farmacodinamia lineal y predecible que permite una pauta posológica a dosis fija, a pesar de tener una biodisponibilidad oral muy baja (6,5%), por lo que no precisa monitorizar los parámetros de coagulación sanguínea. Incrementa el tiempo de coagulación de forma dependiente de la dosis y del tiempo, con una actividad antitrombina directamente proporcional a los niveles plasmáticos del fármaco, coincidiendo su máximo con el valor de C_{max}. Por otro lado, no se detectaron variaciones interindividuales relevantes. Se elimina principalmente de forma inalterada en orina¹⁻³.

EFICACIA CLÍNICA

La evidencia clínica se basa fundamentalmente en los ensayos clínicos (EC) pivotaes RE-NOVATE⁴ y RE-MODEL⁵, ambos internacionales, en fase III, doble ciego y con doble simulación, con una duración de 5 semanas y 10 días, respectivamente. El primero en pacientes con cirugía ortopédica de cadera y el segundo con cirugía ortopédica de rodilla.

En los dos ensayos se utilizó enoxaparina (ENO) como comparador activo (40 mg/día) y 150 (D150) o 220 (D220) mg/día de DAB administrado entre 1-4 horas tras la intervención. La dosis de ENO se ajusta a la utilizada en los protocolos de cirugía ortopédica en España para pacientes de alto riesgo. La variable principal de eficacia elegida en ambos estudios consistió en la tasa agregada de pacientes con, al menos, un episodio de tromboembolismo venoso y de muertes provocadas por cualquier causa. Como

variable secundaria se utilizó la tasa combinada de pacientes con algún episodio tromboembólico venoso grave y de muertes por causas relacionadas con el tromboembolismo venoso. Según la guía del NICE sobre la utilización de DAB, a pesar de ser subrogadas, las variables han sido evaluadas objetivamente y permiten la comparación entre estrategias preventivas⁶⁻⁸. Ambos son ensayos de **no inferioridad** entre tratamientos para la variable primaria. En RE-MODEL, si se cumplían los criterios de no inferioridad, se analizaba la superioridad de alguno de los tratamientos.

RE-NOVATE⁴: la reducción absoluta del riesgo (RAR) frente a ENO fue 1,9% (IC95% -0,6 a 4,4) para D150 mg y -0,7% (IC 95% -2,9 a 1,6) para D220 mg, que se corresponden con riesgos relativos (RR) de 0,9 (IC95% 0,63 a 1,29) y 1,28 (IC 95% 0,93 a 1,78) respectivamente.

RE-MODEL⁵: la RAR en la cirugía de rodilla fue 2,8% (IC 95% -3,1 a 8,7) para D150 mg y -1,3% (IC 95% -7,3 a 4,6) para D220 mg, con RR de 0,97 (IC 95% -7,3 a 4,6) y 1,07 (IC 95% 0,92 a 1,25).

El límite superior del intervalo de confianza 95% fue inferior al especificado previamente como margen de no-inferioridad (<7,7% en la cirugía de cadera y <9,2% en la de rodilla). El subsiguiente análisis de superioridad de RE-MODEL reveló que **ninguna de las dosis de DAB era superior a ENO**. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la variable secundaria de eficacia en ambos estudios.

Se realizó un tercer estudio en fase III en Estados Unidos (**RE-MOBILIZE⁹**) en el que se comparaba DAB (150 y 220 mg/día) administrado de 6 a 12 horas tras la cirugía frente a ENO a una dosis superior a la autorizada en la Unión Europea (30 mg/12h), en el que DAB no alcanzó los criterios de no-inferioridad. La utilización de mayores dosis de enoxaparina y el retraso en la administración de la primera dosis de DAB hace que no se pueda comparar con la eficacia mostrada en los otros dos estudios.

En los EC realizados no se incluyó un porcentaje representativo de algunas subpoblaciones de pacientes, como mayores de 75, o pacientes con insuficiencia renal (IR) moderada. Sin embargo, estas limitaciones se tienen en cuenta en las recomendaciones y limitaciones de uso de la ficha técnica del fármaco.

SEGURIDAD

En los ensayos pivotaes no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de episodios hemorrágicos, tanto graves como moderados o leves, en los tres grupos de tratamiento. Se suspendió el tratamiento como consecuencia de las hemorragias en 0,16% de los tratados con D220 y 0,05% de los tratados con D150 y ENO. Las tasas de efectos adversos graves fueron del 6,6% (D220), 7,2% (D150) y 6,8% (ENO), suspendiéndose el tratamiento por este motivo en el 6,1% de los pacientes con D220, 5,4% con D150 y 5,3% con ENO. No se detectaron episodios de hipercoagulabilidad tras el cese del tratamiento con DAB.

Está **contraindicado** en pacientes con IR grave, hemorragia activa clínicamente significativa, alteración espontánea o farmaco-

lógica de la hemostasia, insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia y en tratamientos concomitantes con quinidina¹.

Es necesario **disminuir la dosis** en pacientes con IR moderada, ancianos y en aquéllos en tratamiento con amiodarona. No se recomienda la utilización del medicamento en pacientes con niveles de enzimas hepáticas 2 veces por encima del límite superior de la normalidad¹.

No se recomienda su utilización junto con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Tanto DAB como dabigatrán etexilato no se metabolizan por las enzimas del sistema citocromo P450 ni ejercen efectos sobre ellas. Sin embargo, es necesario tener precaución con los inhibidores potentes (verapamilo y claritromicina) e inductores potentes (rifampicina y hierba de San Juan) de la glicoproteína P ya que pueden modificar la exposición sistémica a DAB¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la actualidad se considera que las heparinas de bajo peso molecular son los fármacos de elección en la prevención de fenómenos tromboembólicos en la cirugía ortopédica para pacientes de alto riesgo¹⁰.

Para las indicaciones aprobadas en ficha técnica, DAB es considerado un equivalente clínico y coste-efectivo frente a ENO y fondaparinux por el NICE⁶. Otros autores¹¹ recogen que la evi-

dencia de la eficacia del principio activo es suficientemente fuerte dentro de las indicaciones aprobadas. Sin embargo, consideran que el tratamiento debería proporcionarse desde el hospital por lo que no sería necesaria la prescripción desde primaria.

Tan solo se dispone de datos de su seguridad y eficacia durante un máximo de 35 días, no habiéndose establecido a largo plazo y en otras indicaciones, aunque existen EC en marcha con DAB en prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención secundaria de eventos cardíacos en pacientes con síndrome coronario agudo.

CONCLUSIONES

- Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, indicado en la prevención de fenómenos tromboembólicos en cirugía ortopédica de cadera y rodilla.
- Tan solo se dispone de datos sobre su eficacia y seguridad a corto plazo en las indicaciones aprobadas comparado con enoxaparina en ensayos de no inferioridad.
- El perfil de seguridad es similar a enoxaparina en cuanto al riesgo de hemorragia.
- Se trata de una alternativa clínica válida cuya principal ventaja es la administración oral, aunque es necesario tener en cuenta el mayor coste de dabigatrán.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones:	Pradaxa® 75mg 10, 30 y 60 caps (27,63 €, 82,89 € y 158,19 €); Pradaxa® 110 mg 10, 30 y 60 caps (27,63 €, 82,89 € y 158,19 €).
Grupo terapéutico:	B01AE. Inhibidores directos de la trombina.
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Aportación reducida (2,64 €).

Principio Activo

Dabigatrán (O) 220 mg	5,39 €
Tinzaparina (SC) 4500 UI	4,78 €
Enoxaparina (SC) 40 mg (12): 1699-1709.	4,20 €
Dalteparina (SC) 5000 UI	4,02 €

Fuente: *Nomenclátor Digitalis enero 2009*

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica o resumen de las características de Pradaxa®. European Medicines Agency. 2009 [en línea]. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf>. [Fecha de consulta: marzo de 2009].
2. Nuevos medicamentos comercializados en España. Panorama Actual del Medicamento, 2008; 32(318): 1118-1124.
3. Sanfor M, Plosker GL. Adis Drug Profile: Dabigatran etexilate. Drugs 2008; 68 (12): 1699-1709.
4. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-956.
5. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR. 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; 5:2178-2185.
6. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence technology appraisal guidance 157 (sep 2008) [en línea] 2009. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11939> [Fecha de consulta: febrero de 2009].
7. CHMP Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Nov 2007 [en línea] http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf [Fecha de consulta febrero de 2009].
8. CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. CPMP/EWP/563/98. [en línea] <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>.
9. Dabigatran etexilate, verdict and summary. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2008. [en línea] <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/D/Dabigatran.pdf> [Fecha de consulta: febrero de 2009].
10. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R y Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008, 133(6 Suppl): 71S-109S.
11. Dabigatran etexilate, verdict and summary. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2008. [en línea] <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/D/Dabigatran.pdf> [Fecha de consulta: febrero de 2009].

Comité de Redacción:

Aroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, 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, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de 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. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

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

D.L.: GU-142-2000