

## Dabigatrán: pros y contras

### Indicación

Desde el **1 de noviembre de 2011** todas las presentaciones de dabigatrán (Pradaxa®) se someten a **VISADO** con objeto de garantizar el uso racional de este medicamento en el Sistema Nacional de Salud.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado una nueva indicación para dabigatrán en prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: a) ictus previo o ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico; b) fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40 %; c) insuficiencia cardiaca sintomática de clase II o superior de la NYHA (Asociación Cardiaca de Nueva York); d)  $\geq 75$  años de edad; e)  $\geq 65$  años de edad asociado a una de los siguientes condiciones: diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria o hipertensión arterial.

Las dosis autorizadas para esta indicación son 110 mg/12 h y 150 mg/12 h.

Las condiciones de prescripción de dabigatrán son con receta médica y visado de inspección. Es imprescindible que informe y primera receta sean emitidos por un médico de atención especializada

### Eficacia

El estudio RELY comparó dos dosis fijas de dabigatrán (110 y 150 mg/12 h) con warfarina (con ajuste de dosis para INR 2-3) en pacientes con fibrilación auricular y con al menos un factor de riesgo de ACV. Su diseño fue doble ciego para los brazos de dabigatrán y abierto para el brazo de warfarina. Se incluyeron 18.113 pacientes con una media de seguimiento de 2 años.

Los datos finalmente publicados en una actualización del estudio RELY mostraron que en la variable principal (ictus o embolias sistémicas por año) la dosis alta de dabigatrán fue más efectiva que la dosis baja y que warfarina (1,11% vs. 1,54% vs. 1,71%). Dabigatrán 110 mg no presentó diferencias significativas de eficacia con warfarina.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la tasa de muertes anuales por cualquier causa (3,75% con dabigatrán 110 mg/12 h vs. 3,64% con dabigatrán 150 mg/12 h vs. 4,13% con warfarina), ni tampoco en la tasa anual de infartos de miocardio (una variable secundaria); 0,82% con dabigatrán 110 mg/12 h vs. 0,81% con dabigatrán 150 mg/12 h vs. 0,64% con warfarina.

El riesgo de ictus hemorrágico con warfarina fue del 0,38% mientras que con dabigatrán 150 mg/12 h fue de 0,10%. Esto supone una disminución absoluta del riesgo de 0,28% y un  $NNT= 477$ , lo que significa que es necesario tratar con dabigatrán 150 mg/12 h en lugar de con warfarina a 477 pacientes para evitar un ictus hemorrágico. Si bien estas diferencias son estadísticamente significativas su relevancia clínica ha sido objeto de debate.

En un análisis por subgrupos de los pacientes del estudio RELY publicado en el Lancet se analizó la variable principal y alguna variable secundaria en relación a la calidad en el control del INR en los pacientes con warfarina. Se observó que al comparar dabigatrán 150 mg/12 h vs. warfarina en pacientes bien controlados (tiempo en rango terapéutico  $\geq 65\%$ , valor superior a la mediana del estudio) las diferencias encontradas en ictus o embolismo sistémico ya no eran estadísticamente significativas. En el caso de la dosis de 110 mg/12 h vs. warfarina las diferencias en sangrado mayor tampoco fueron significativas. Las hemorragias gastrointestinales causadas por warfarina fueron menos frecuentes y las diferencias con dabigatrán (150 mg/12 h) sí fueron estadísticamente significativas. En definitiva, se observó que para todos los eventos vasculares, eventos no hemorrágicos y mortalidad, las ventajas de dabigatrán eran mayores en los pacientes con peor control de INR.

**Por todo ello, en los pacientes adecuadamente controlados con warfarina, dabigatrán no parece aportar beneficios clínicos ni en eficacia ni en seguridad.**

Disponible en: [http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/urm?locale=es\\_ES&textOnly=false](http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/urm?locale=es_ES&textOnly=false)

### En ensayos clínicos

El nivel de sangrado (hemorragia mayor) fue más bajo con la dosis menor de dabigatrán que con warfarina (2,87% vs. 3,57%; RR=0,8; IC95% 0,70-0,93); entre la dosis alta de dabigatrán y warfarina no se encontraron diferencias significativas (3,32% vs. 3,57%; RR=0,93; IC95% 0,81-1,07).

Las hemorragias intracraneales fueron más frecuentes con warfarina (0,23% con dabigatrán 110 mg/12 h vs. 0,30% con dabigatrán 150 mg/12 h vs. 0,74% con warfarina). Este dato ha sido cuestionado porque en otros ensayos realizados en pacientes con fibrilación auricular las hemorragias intracraneales producidas por warfarina fueron bastante menores, del orden de 0,53% en el SPORTIF III, 0,28% en el SPORTIF V y 0,3% o 0,45% en dos revisiones de la Cochrane.

En otro análisis por subgrupos, desdoblado la cohorte por edad en mayores y menores de 75 años, no se detectó que en mayores de 75 años hubiera diferencias en hemorragia mayor entre dabigatrán y warfarina, mientras que en menores de 75 años sí hubo beneficio significativo a favor de dabigatrán.

### Postcomercialización

En Australia se ha registrado un aumento de eventos adversos con dabigatrán. De 203 informes recibidos, 124 fueron acontecimientos graves. Ha habido un total de 47 informes de hemorragia grave, principalmente en el tracto gastrointestinal (30 informes), y seis casos documentados de hemorragia intracraneal grave. Muchos de estos efectos se están produciendo en pacientes con pautas de menor dosis.

En Japón se han notificado 5 casos mortales de hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán (edad alrededor de 80 años). Uno de ellos fue en un paciente con fracaso renal.

En la revista Arch Intern Med se han publicado dos casos de hemorragia grave en E.E.U.U. asociada con dosis bajas de dabigatrán en mujeres de 84 y 89 años.

Desde que dabigatrán se utiliza en fibrilación auricular, ha aumentado el número de comunicaciones de episodios hemorrágicos graves, que en algunos casos han desencadenado la muerte del paciente. A la vista de estos problemas de seguridad la AEMPS (27 de octubre) ha informado sobre las recomendaciones de vigilancia y control de la función renal en pacientes antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán. Este fármaco se elimina por vía renal por lo que **está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y debe ser utilizado con precaución en pacientes de bajo peso, edad > 75 años, con insuficiencia renal moderada y cuyo riesgo de sangrado esté aumentado.**

**Coste:** El coste estimado por año de tratamiento con acenocumarol (dosis para mantenimiento entre INR 2-3) es de unos 50 €. mientras que el coste con dabigatrán es de 1.197 €

### Limitaciones de los estudios

El estudio RELY ha sido cuestionado por varios aspectos: falta de ciego en el brazo de warfarina; las ventajas aportadas por dabigatrán son menores cuando se compara con warfarina en pacientes con un buen control de INR; hemorragias intracraneales anormalmente altas en el grupo de warfarina; una importante diferencia entre los pacientes incluidos en el ensayo y los encontrados en la práctica clínica; en pacientes mayores de 75 años no se ha demostrado un beneficio global en comparación con la warfarina; se han estudiado pocos pacientes de edad avanzada y de peso bajo, por lo que se desconoce su seguridad en estos grupos de población.

### Conclusiones y recomendaciones

- Se recomienda a los médicos precaución y valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios antes de instaurar tratamiento con dabigatrán.
- Hay que ser conscientes de que el acenocumarol es un medicamento con mucha más experiencia de uso, cuya seguridad a largo plazo es bien conocida y que el hecho de monitorizar el INR puede suponer una ventaja para los pacientes que tienen mayor riesgo de hemorragia o falta de adherencia.
- Se ha observado que la dosis alta de dabigatrán es más eficaz pero menos segura que la dosis de 110 mg/12 h. Dabigatrán carece de antídoto para tratar las hemorragias que se puedan presentar.

Se recuerda que otro inhibidor oral de la trombina, el ximelagatrán, fue retirado en 2006 por hepatotoxicidad y complicaciones hemorrágicas, a pesar de su probada eficacia frente a warfarina

**El acenocumarol debe ser el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes que requieren anticoagulación con fibrilación auricular. Hasta que no se disponga de más datos de seguridad y eficacia, dabigatrán debe reservarse para pacientes de alto riesgo de ictus en los que no sea adecuada la monitorización, pacientes mal controlados con acenocumarol o pacientes en los que acenocumarol suponga un alto riesgo de interacciones**