

Respuestas a “Seis cosas importantes que deberías saber antes de tratar a tu paciente con PRADAXA (Dabigatrán)”

El Ministerio de Sanidad de España acaba de dar luz verde al uso del Dabigatrán para la prevención de fenómenos embólicos en pacientes con fibrilación auricular.

Se trata del primer medicamento de una serie de nuevos anticoagulantes largamente esperado. El viejo Sintrom arrastra cincuenta años de historia, y es uno de los fármacos que ha generado reacciones más encontradas.

La plaga de la fibrilación auricular, una enfermedad de prevalencia creciente en las personas de mayor edad, ha llenado los hospitales de ictus embólicos y la sociedad de pacientes discapacitados. Por otro lado los médicos han visto en su principal remedio, la anticoagulación oral, un arma de doble filo y de difícil manejo, capaz de proteger a sus pacientes pero también de producirles daños muy importantes en forma de hemorragias, sobre todo digestivas o cerebrales.

Tal vez por eso, y a pesar de proporcionar un beneficio neto incontrovertible al grueso de los pacientes, la anticoagulación oral ha sido ampliamente infrautilizada.

Durante años hemos esperado una alternativa, un fármaco nuevo con menor riesgo de sangrado, que nos permitiera anticoagular con mayor seguridad a quienes tienen un alto riesgo hemorrágico (los que ya han sangrado, los que se caen, los que se controlan mal con el Sintrom) y proteger en mayor medida a todos. Y los pacientes han anhelado una alternativa que les permitiera liberarse del yugo del control analítico periódico y de las molestias de las infinitas interacciones.

Cuando se presentó el **estudio RE-LY** en el Congreso Europeo de Cardiología del 2009, los medios de comunicación nos hicieron saber de modo masivo que la solución había llegado. Faltaba un camino largo por recorrer pero era tan sólo cuestión de tiempo. La crisis económica vino a entorpecer aún más la autorización de un fármaco que multiplicaba por seis el precio del viejo Sintrom.

El día doce de octubre una Nota del Ministerio de Sanidad anunciaba la financiación pública del Dabigatrán (entre otros) y lo celebraba afirmando que, “de este modo, los pacientes podrían ganar en comodidad”.

Y ahora que nos vamos a enfrentar a la responsabilidad de recetarlo, de recomendarlo a quien no estaba anticoagulado, tal vez de cambiarlo a quien ya tomaba Sintrom. Una cuestión que ha planteado seis preguntas y ha buscado seis respuestas para ayudar a todos a hacerlo bien. Ahí van.

PREGUNTA 1: ¿QUÉ ES EL DABIGATRÁN?

Aunque parezca una perogrullada el Dabigatrán es un anticoagulante, o sea hace que la sangre se coagule con más dificultades, y esto lleva consigo, inexcusablemente, un riesgo hemorrágico, que parece ser un riesgo hemorrágico inferior al que presentaba el

Sintrom. ¿Podemos entonces dárselo a esos pacientes inestables que se caen al suelo cada dos por tres, a los que tienen un alto riesgo hemorrágico por cualquier motivo, a quienes eran excluidos hasta ahora de la posibilidad de anticoagulación? Para encontrar la respuesta vayamos a los datos disponibles, los del estudio RE-LY. En esta tabla podéis ver los riesgos hemorrágicos de warfarina y dabigatrán.

TABLE
Dabigatran vs warfarin: A look at the evidence¹

Event	Incidence (%/y)		NNT/NNH with dabigatran instead of warfarin	Relative risk (95% CI)	P value
	Dabigatran (150 mg)	Warfarin			
Stroke or systemic embolism	1.11	1.69	NNT: 173	0.66 (0.53-0.82)	<.001* <.001
Hemorrhagic stroke	0.10	0.38	NNT: 477	0.26 (0.14-0.49)	<.001
MI	0.74	0.53	NNH: 477	1.38 (1.00-1.91)	.048
Death from any cause	3.64	4.13	NS	0.88 (0.77-1.00)	.051
Major bleeding	3.11	3.36	NS	0.93 (0.81-1.07)	.31
Intracranial bleeding	0.30	0.74	NNT: 228	0.40 (0.27-0.60)	<.001
GI bleeding	1.51	1.02	NNH: 205	1.50 (1.19-1.89)	<.001
Life-threatening bleeding	1.45	1.80	NNT: 286	0.81 (0.66-0.99)	.04

CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; NS, no significant difference.

*P value for noninferiority; all other P values are for superiority.

Por poner un ejemplo, el riesgo de ictus hemorrágico es de 0.38% anual con Sintrom y 0.10% con Dabigatrán, o sea que se consigue una disminución absoluta del 0.28% de riesgo de hemorragia cerebral al usar Dabigatrán en lugar de Sintrom. El riesgo no baja un 30 ni un 50%, sino un 0.28%. O sea que es preciso tratar con Dabigatrán en lugar de Sintrom a 477 pacientes para evitar un ictus hemorrágico. ¿Y esto es estadísticamente significativo? Por supuesto. Pero ¿es clínicamente relevante? No lo creo. ¿Tratarías con mayor confianza a tus pacientes con alto riesgo hemorrágico con Dabigatrán? **Con estos datos, yo no.**

PREGUNTA 2: ¿CÓMO ES SU FARMACOCINÉTICA?

El Dabigatrán es un fármaco de eliminación renal (el 80% se elimina sin cambios por la orina). Logra su máximo efecto anticoagulante de una a tres horas tras ser ingerido y tiene una vida media de 12-24 horas si la función renal es normal. Si el paciente padece una insuficiencia renal su vida media aumenta y sus niveles hemáticos también, por lo que se contraindica su uso si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/h.

Dabigatrán no se metaboliza (ni induce) al citocromo P450, por lo que sus interacciones son menores que las del Sintrom.

PREGUNTA 3: ENTONCES, ¿NO HAY QUE PREOCUPARSE POR LAS INTERACCIONES?

Desgraciadamente sí. El Dabigatrán Exilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P, por lo que todos aquellos fármacos que actúen sobre ese transportador pueden aumentar (inhibidores) o disminuir (inductores) las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Por ello están contraindicados el KETOCONAZOL, la CICLOSPORINA, e ITRA-CONAZOL y el TACROLIMUS, y se aconseja precaución (¿?) cuando se usa la AMIODARONA, la QUINIDINA ó el VERAPAMILO. Todos ellos aumentarían los niveles plasmáticos del Dabigatrán. Al contrario, se deben evitar porque disminuirían sus niveles plasmáticos, la RIFAMPICINA, el HIPERICO, la CARBAMACEPINA ó la FENITOÍNA.

Table

DRUG INTERACTIONS WITH DABIGATRAN		
Precipitant Drug	Dose; Time Relative to Dabigatran	Change in Dabigatran AUC
Anisodrone	600 mg; concurrent	↑ 58%
Clarithromycin	500 mg BID; 1 hr before	NC
Clopidogrel	300/600 mg LD; concurrent	↑ 30%-35%
Clopidogrel	75 mg/d; concurrent	NC
Ketoconazole	400 mg; concurrent	↑ 138%-153%
Pantoprazole	40 mg BID; 1 hr before	↓ 28%
Quinidine	200 mg Q2H x 5; concurrent	↑ 53%
Ranitidine	150 mg/d; 10 hr before	NC
Rifampin	600 mg; 12 hr before	↓ -66%
Verapamil	120 mg BID IR; 1 hr before	↑ 243%
Verapamil	240 mg ER; concurrent	↑ 171%
Verapamil	120 mg BID IR; 2 hr after	NC

AUC = area under the concentration-time curve; BID = twice daily; ER = extended release; IR = immediate release; LD = loading dose; NC = no change; Q2H = every 2 hours.

En realidad se describen interacciones de mayor o menor importancia con mas de 275 fármacos distintos, que podéis consultar en la bibliografía oportuna. Esta tabla pormenoriza los más relevantes:

PREGUNTA 4: ADEMÁS DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE, ¿HAY OTROS CON MAYOR RIESGO HEMORRÁGICO?

Pues sí. Se reconoce un mayor riesgo hemorrágico con Dabigatrán en los siguientes grupos de pacientes:

1. Mayores de 75 años
2. Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30-50 ml/min)
3. Bajo peso corporal (<50 kg)
4. Pacientes a tratamiento con AAS, AINES o Clopidogrel
5. Procesos cerebrales o sistémicos que de por sí conllevan riesgo hemorrágico:

trastornos de la coagulación, trombopenia, hemorragia digestiva reciente, biopsia o trauma mayor recientes, hemorragia intracraneal reciente, endocarditis bacteriana...

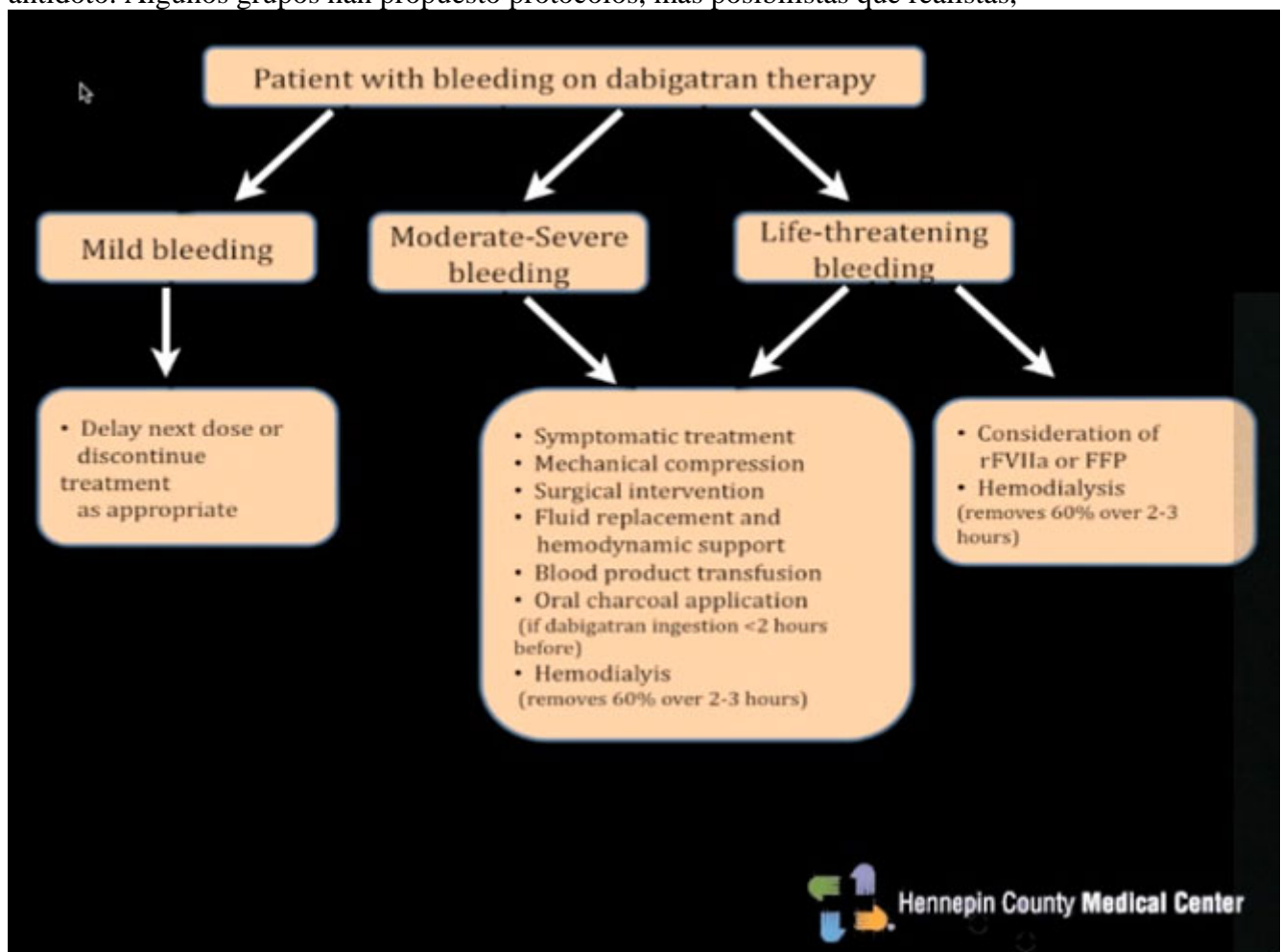
Como veis son muchos. Se aconseja precaución en todos ellos, pero nadie sabe cuál es la precaución que hay que tener, pues se desconoce cuánto es el incremento del riesgo hemorrágico.

Mientras se conocen nuevos datos y a la luz de las **alertas que llegan desde otros países**, lo mejor, a nuestro juicio, sería evitar el Dabigatrán en estos pacientes.

PREGUNTA 5: SI EL PACIENTE SANGRA ¿QUÉ SE DEBE HACER

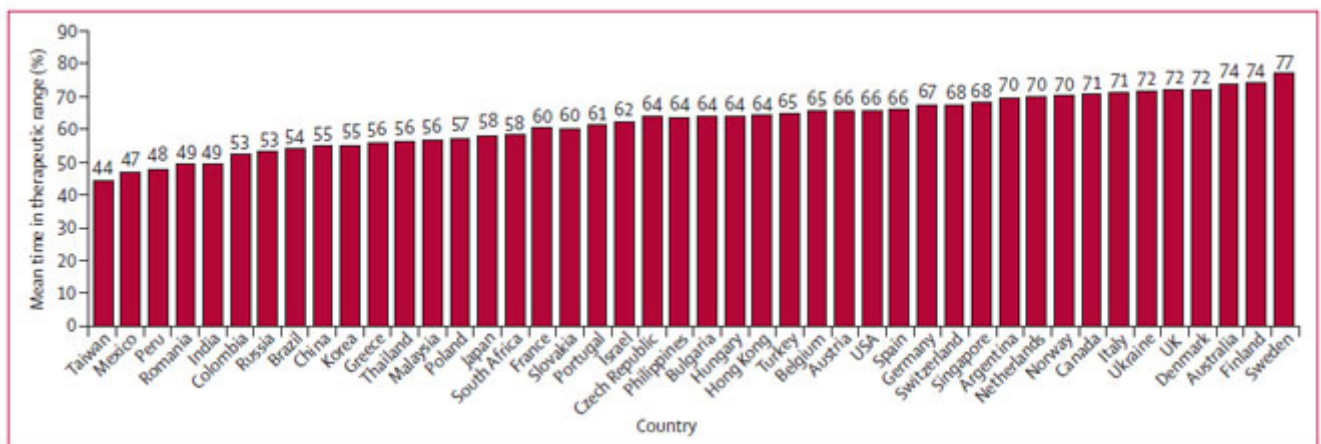
Probablemente este sea el aspecto más oscuro del nuevo fármaco. No existen respuestas a esta pregunta.

Los expertos ponen encima de la mesa todos los remedios que han empleado en el tratamiento de hemorragias por otros anticoagulantes o por enfermedades hematólogicas: plasma fresco congelado, complejo protrombínico, factor VII recombinante, hemodiálisis, Lo cierto es que se desconoce como antagonizar un fármaco que no tiene antídoto. Algunos grupos han propuesto protocolos, más posibilistas que realistas,



PREGUNTA 6: ¿EXISTE ALGÚN GRUPO DE PACIENTES QUE PUEDA BENEFICIARSE MÁS DEL TRATAMIENTO CON EL DABIGATRÁN?

El análisis pormenorizado del estudio **RE-LY** revela un grupo de pacientes que pueden beneficiarse *menos*. En un análisis de subgrupos que publicó la revista **Lancet** se pone de manifiesto que gran parte de los beneficios del Dabigatrán (eventos vasculares, eventos no hemorrágicos, tasa de mortalidad) desaparecen si el control del INR en los tratados con Sintrom es adecuado. Y no hay duda de que dicho control es plenamente optimizable. A continuación tenéis un gráfico con el porcentaje de tiempo que los pacientes se mantenían en un rango terapéutico en cada país donde se realizó el estudio RE-LY



Como podéis ver España se encuentra hacia la mitad de la tabla, aún 10 puntos por debajo de Suecia, que la encabeza.

Teniendo en cuenta estos datos la Oficina del Medicamento de Extremadura ha publicado la primera evaluación de Dabigatrán en nuestro país. Sus recomendaciones, basadas en el sistema de evaluación GRADE, se recogen en este apartado

1ª Con buen control del INR (TRT \geq 64,5%) hacemos una **recomendación débil en contra** de utilizar dabigatrán frente a warfarina.

2ª Si, tras los adecuados intentos para alcanzar un buen control del INR, se fracasa y prevalece el control pobre del INR (TRT < 64,5%) hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar dabigatrán frente a warfarina.

C) En el caso de que por control pobre del INR la elección sea DAB, hacemos una **recomendación débil a favor** de DAB 300 (150 mg/12 h) frente a DAB 220 (110 mg/12 h).

Las noticias publicadas en la prensa general tras el último Congreso Nacional de Cardiología sugieren que estos mismos podrían ser los criterios admitidos para la indicación del Dabigatrán en España, al menos en una primera fase.