

Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 2 / Agosto 2013

Alerta sobre medicamentos: Dabigatrán

Dra. Camila Ramos

El pasado 19 de diciembre de 2012 la agencia norteamericana de medicamentos (FDA) emitió una alerta sobre el uso del anticoagulante oral Pradaxa® (etexilato mesilato de dabigatrán). La misma informa que dicho medicamento no debe ser utilizado en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas protésicas (1).

Esta alerta surge a partir de resultados preliminares del estudio RE-ALIGN, un estudio clínico de fase II diseñado para identificar las dosis de dabigatrán seguras y eficaces para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y brindar evidencia que apoye el desarrollo de un estudio definitivo que pueda resultar en cambios en las indicaciones aprobadas de etexilato mesilato de dabigatrán, usando como medicamento comparativo el anticoagulante oral warfarina (2).

Recordemos que Pradaxa®, un inhibidor competitivo, reversible y directo de la trombina, tal como fue mencionado en ediciones anteriores de este boletín, fue aprobado en 2008 por la agencia europea de medicamentos (EMA) para la prevención primaria de tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla (3). Posteriormente en 2010 fue aprobado por la FDA para la reducción del riesgo de stroke y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (4). Esta última indicación surge a partir de los resultados del estudio de no inferioridad RE-LY, que comparó dabigatrán con warfarina (5) (véase “FDA aprueba Dabigatrán (Pradaxa®) para la prevención del Accidente Cerebro Vascular (ACV) en paciente con Fibrilación Auricular”, edición noviembre 2010).

Los resultados preliminares del estudio RE-ALIGN revelaron mayor número significativo de eventos tromboembólicos (trombosis valvular, stroke, accidente isquémico transitorio e infarto agudo de miocardio) y de hemorragia (principalmente efusiones pericárdicas postoperatorias que requirieron intervención por compromiso hemodinámico) en relación con warfarina, tanto en pacientes con válvulas recién implantadas (aórtica, mitral o ambas) como con válvula mitral implantada más de 3 meses antes de iniciar Pradaxa® (1). Las dosis utilizadas de warfarina en este estudio

fueron aquellas que permitieron lograr un INR de 2-3 o de 2,5-3,5 dependiendo de los factores de riesgo del paciente y la posición de la válvula. Las dosis utilizadas de Pradaxa® fueron 150, 220 o 300 mg dos veces por día (2). Estas dosis de dabigatrán exceden las recomendadas en su aprobación por la FDA, siendo las mismas 150 mg dos veces al día si el clearance de creatinina es mayor a 30 ml/min, y 75 mg dos veces al día cuando el clearance de creatinina se encuentra entre 15-30 ml/min (4).

Los resultados de este estudio fase II derivaron en modificaciones en la ficha técnica de Pradaxa®. Dentro de sus contraindicaciones se incluyó el uso de etexilato mesilato de dabigatrán en pacientes portadores de válvulas protésicas mecánicas. Además, debido a que su eficacia en pacientes con válvulas biológicas no ha sido evaluada, su uso no puede ser recomendado para esta indicación (4).

En noviembre de 2012 dabigatrán fue incluido por la organización internacional para el uso seguro de medicamentos (ISMP) dentro de los medicamentos de alto riesgo. Los medicamentos de alto riesgo son aquellos que a pesar de no tener mayor predisposición a ser mal utilizados, cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes (6).

Este comunicado sobre seguridad no es el primero emitido sobre el dabigatrán luego de su comercialización. En diciembre de 2011 la FDA emitió un comunicado debido al reporte de eventos hemorrágicos mayores con Pradaxa®, sosteniendo que, utilizado en las dosis y aprobaciones recomendadas, las tasas de sangrado por uso de dabigatrán no presentan mayor riesgo que las evidenciadas por la instauración de un tratamiento con warfarina, resultados consistentes con los del estudio RE-LY. Estas conclusiones se basan en datos extraídos a partir del programa piloto de monitorización de reportes de eventos adversos de la FDA llamado mini sentinela. Esta alerta no derivó en cambios en las recomendaciones sobre el producto (7).

En abril del 2013, el laboratorio Boehringer Ingelheim emitió un comunicado que informa que se colocó en el prospecto de dabigatrán una caja de alerta (Boxed Warning) advirtiendo sobre el aumento del riesgo de stroke al suspender el tratamiento con dabigatrán. También se agregó al prospecto, como reacción adversa encontrada luego de su aprobación, la trombocitopenia (8).

Hasta el momento, la principal opción terapéutica para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas continúa siendo la warfarina, que como bien sabemos acarrea grandes dificultades de manejo, tanto para los médicos como para los pacientes, de interacciones, y de reacciones adversas principalmente vinculadas a sangrado. Esto ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales como el dabigatrán. Este nuevo fármaco, que ha mostrado eficacia comparable a warfarina en estudios de no inferioridad para

indicaciones específicas, hasta el momento no se ha mostrado tan seguro como se esperaba. Las complicaciones hemorrágicas por dabigatrán parecen ser un efecto dosis dependiente. Sería conveniente desarrollar estrategias de monitorización paraclínica de su respuesta para poder ajustar la dosificación de acuerdo a parámetros objetivables. Sin duda esta tarea va a dificultar su manejo, pero nos va a permitir realizar tratamientos personalizados a fin de minimizar los riesgos de complicaciones.

En conclusión, es fundamental insistir sobre la importancia de la exhaustiva monitorización de la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos, especialmente cuando se trata de nuevos medicamentos. Debemos recalcar la necesidad de su utilización en las condiciones estrictas en que su eficacia fue probada. En el caso de dabigatrán aún no contamos con amplia experiencia en su uso clínico. Sus potenciales eventos adversos graves, la ausencia de parámetros que nos permitan una adecuada monitorización paraclínica de su efecto y la ausencia de antídoto en caso de presentarse complicaciones nos obligan a realizar un seguimiento estrecho de los pacientes que se encuentren recibiendo esta medicación.

Bibliografía

(1) Alerta FDA: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Should Not Be Used in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valves.

(2) Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Hartter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J, 2012 Jun; 163 (6):931-937.

(3) Ficha técnica EMA Pradaxa®

(4) Ficha técnica FDA Pradaxa®

(5) Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Salim Yusuf, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Amit Parekh, Janice Pogue, et.al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.

(6) Hemos leído: Se incluye dabigatran en la lista de medicamentos de alto riesgo. Disponible en:

<http://www.hemosleido.es/2012/11/25/se-incluye-dabigatran-en-la-lista-de-medicamentos-de-alto-riesgo/>

Boletín Farmacológico, vol 4, no. 2 / agosto 2013

Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

<http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>

(7) Alerta FDA: FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran).

(8) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Announces Updates to Prescribing Information for Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate).

http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2013/04-30-13-boehringer-ingelheim-pharmaceuticals-prescribing-information-pradaxa-dabigatran-etexilate-mesylate.html