

¿El nuevo anticoagulante dabigatran es una alternativa a la warfarina y las heparinas de bajo peso molecular?

Jorge E. Machado-Alba

Docente, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. Departamento de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A., Pereira, Risaralda, Colombia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co

The new anticoagulant dabigatran is an alternative to warfarin and low-molecular-weight heparins?

El empleo de warfarina se ha acompañado siempre de dificultades asociadas al control estricto de la razón normalizada internacional (INR) necesario para garantizar su efectividad y a consecuencia del riesgo de sangrados inherente de la terapia anticoagulante (1). El deseo de nuevos medicamentos que inhiban la cascada de la coagulación ha sido una constante del cuerpo médico. Dabigatran etexilato es un nuevo anticoagulante de uso oral, cuyo mecanismo de acción es inhibir directamente la trombina con una acción anti IIa (2,3), que es administrado como un pro-fármaco que alcanza concentraciones efectivas entre 0,5 y 2 horas después de su toma y tiene una vida media de eliminación que varía entre 14 y 17 horas lo que facilita que el paciente lo pueda consumir una o dos veces al día. Tiene una farmacocinética predecible y solo es metabolizado entre 3,5% y 5,0% para ser finalmente eliminado por vía renal sin sufrir cambios (4).

Podemos preguntarnos si dabigatran es una alternativa de la warfarina y de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en algunas de sus indicaciones, en especial la fibrilación auricular (FA) y la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugías de reemplazo de cadera.

La causa principal de infartos del miocardio y de aproximadamente el 80% de los eventos cerebrovasculares (ECV) es la trombosis arterial aguda, siendo estas dos las causas más comunes de muerte en el mundo occidental, mientras que la tercera causa de muerte cardiovascular asociada es el TEV. La comprensión de los cambios patogénicos en la pared de los vasos y la sangre que dan lugar a la trombosis es crucial para el desarrollo más seguro y eficaz de nuevos fármacos antitrombóticos (5).

Múltiples estudios han demostrado que dabigatran ofrece un inicio rápido de acción tras su administración oral, consiguiendo un efecto anticoagulante entre media y 2 horas después; también han mostrado una relación lineal entre el tiempo de coagulación e INR y no se conocen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos (2-4,6).

Diferentes estudios comparándolo con enoxaparina y con warfarina han mostrado la no inferioridad de dabigatran en FA y prevención de TEV en pacientes sometidos a

Recibido : 25-06-2012.

Aceptado : 30-06-2012.

reemplazo total de rodilla o cirugías de reemplazo de cadera. La mayoría de estos estudios plantea que las ventajas reales de dabigatran se conseguirán para las indicaciones crónicas, más que para las de duración limitada (3,4,7).

En la prevención de ictus de pacientes con FA, dabigatran administrado en una dosis de 110 mg dos veces al día se asoció con tasas de ictus y de embolia sistémica similares a las encontradas para warfarina, pero menores tasas de hemorragia. Cuando se administró a dosis de 150 mg dos veces al día, se asoció con menores tasas de ictus y de embolia, pero con las mismas tasas de hemorragia mayor que la warfarina (1,8,9). También mostró resultados similares en cuanto a ECV y hemorragias en pacientes con FA que requirieron cardioversión (10). Sin embargo, dabigatran tiene una ventaja adicional al ser diseñado para administrarse a dosis fijas sin requerir la monitorización de la anticoagulación de rutina (1,8).

En la prevención de TEV de los pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o cirugía de rodilla, dabigatran en dosis única diaria de 150 mg y 220 mg demostró su superioridad y su no inferioridad a la enoxaparina (40 mg/día). El perfil de seguridad fue similar al de la HPBM, con tasas comparables de sangrado mayor, elevación de enzimas hepáticas y eventos coronarios agudos (6,11,12). Tanto la eficacia como los riesgos de sangrado se mantuvieron comparables con warfarina independientemente del tipo de anestesia empleada para la cirugía (13).

Se ha discutido también como se eleva el efecto en pacientes que pesan menos de 50 kg o quienes tienen un aclaramiento de creatinina menor a 50 mL por minuto. Algunos hallazgos han mostrado que la anticoagulación es más intensa en estos grupos y el tratamiento podría ser optimizado con monitoreo del medicamento (14).

Estudios de costo-efectividad en el Reino Unido han situado a dabigatran como una opción dominante sobre la warfarina (fue menos costosa y más efectiva) en la prevención de ictus de pacientes con fibrilación auricular (15), pero hacen falta estudios que validen estos resultados en nuestro país donde encontramos que un tratamiento mes con dabigatran puede estar en el rango de \$189.000 a \$772.000, mientras que un mes de warfarina varía entre \$32.000 y \$64.000, sin contar las constantes visitas médicas, acompañantes, transporte y el costo de INR mensual (14).

Dados los hallazgos anteriores podemos concluir que dabigatran si es una alternativa de la warfarina en pacientes con FA y de las HBPM en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla, con rápido inicio de acción, farmacocinética predecible, sin controles de laboratorio, eficacia comparable, pero riesgos de hemorragias mayores también comparables. Sin embargo se deben hacer estudios propios que establezcan la relación de costo efectividad para nuestro país que arrojen elementos de juicio para validar el verdadero papel que puede jugar en nuestro limitado Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Weitz JI. Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. *Eur J Haematol* 2010; 85 Suppl 72:1-28.
2. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(2):155-165.
3. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New oral anticoagulants for venous thromboembolism: focus on factor Xa and thrombin inhibitors. *Curr Drug Discov Technol* 2012; 9(2):119-28.
4. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010; 103(1):62-70.
5. Maegdefessel L, Spin JM, Azuma J, Tsao PS. New options with dabigatran etexilate in anticoagulant therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:339-349.
6. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28(11):1354-1373.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; 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 (9591):949-956.
8. Hamann GF, Röther J. Schlaganfallprävention - ein Update. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78(10):572-581.
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012; 123(21):2363-2372.
10. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2012; 123(2):131-136.
11. Ferrer E. Dabigatran etexilate in venous thromboembolism. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(10):715-724.
12. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012; 344:e3675.

13. Rosencher N, Noack H, Feuring M, Clemens A, Friedman RJ, Eriksson BI. Type of anaesthesia and the safety and efficacy of thromboprophylaxis with enoxaparin or dabigatran etexilate in major orthopaedic surgery: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Thromb J*. 2012; 10(1):9.
14. Teachey DT. Dabigatran versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 362(11):1050.
15. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, Cowie MR. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98(7):573-578.