

INFORME DE EVALUACIÓN: dabigatrán en la prevención del tromboembolismo

Pradaxa® (cápsulas de 75 mg y 110 mg)

Dabigatrán ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina en dosis de 40 mg cada 24 horas en la prevención del tromboembolismo venoso, mostrando un balance entre beneficio y riesgo muy similar a ésta, con la diferencia de que en caso de sobredosis accidental no hay, a día de hoy, ningún antídoto para revertir su efecto.

De momento no se dispone de estudios comparativos con otras heparinas de bajo peso molecular ni con otros anticoagulantes orales comercializados.

El coste del tratamiento con dabigatrán supera el del tratamiento con enoxaparina (un 15% y un 18% para las artroplastias de rodilla y cadera, respectivamente).

Por todo lo comentado, el dabigatrán puede suponer un beneficio añadido para algún grupo de pacientes sometidos a cirugía programada de reemplazo total de la cadera o de la rodilla, sobre todo en el momento del alta hospitalaria.

Calificación: modesta mejora terapéutica

Indicaciones aprobadas

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

Mecanismo de acción

Dabigatrán es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina — enzima que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación—, impidiendo la formación de trombos.

Posología

El tratamiento debe iniciarse en el periodo comprendido entre la primera hora y la cuarta posteriores a la cirugía, con una dosis única inicial de 110 mg, y debe continuarse con 220 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 mL/min) o ancianos (>75 años), la dosis recomendada al inicio es de 75 mg y la de mantenimiento, de 150 mg. La duración del tratamiento en la artroplastia de rodilla es de 10 días, y entre 28 y 35 días en la artroplastia de cadera.

Para pasar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral, hay que esperar 24 horas después de la administración de la última dosis de dabigatrán. En caso contrario, se recomienda iniciar la administración de dabigatrán en el momento en que estaba programada la administración del anticoagulante parenteral.

Farmacocinética

El dabigatrán etexilato es un profármaco que se transforma en dabigatrán en el organismo. Presenta una biodisponibilidad oral del 6,5 %, aproximadamente. El metabolismo por la vía hepática es parcial. Por excreción renal, se elimina inalterada el 80 % de la dosis.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y la seguridad de dabigatrán se han establecido basándose en dos ensayos pivotaes (RE-MODEL y RE-NOVATE) y un ensayo de apoyo (RE-MOBILIZE). Se trata de tres ensayos aleatorizados, doble ciego, de **no inferioridad**, en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o de cadera, en los que se compara dabigatrán a dosis de 150 mg c/24 horas y de 220 mg c/24 horas con enoxaparina a dosis de 40 mg c/24 horas (pauta europea) o enoxaparina a dosis de 30 mg c/12 horas (pauta habitualmente empleada en los Estados Unidos). La variable primaria es una variable combinada de tromboembolismo venoso (TEV) y la variable secundaria es un combinado de TEV mayor (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda proximal) y muerte.

Los estudios pivotaes demuestran la no inferioridad del dabigatrán (220 mg c/24 horas o 150 mg c/24 horas) respecto a la enoxaparina (40 mg c/24 horas), sin que se evidencien diferencias relevantes en el riesgo de sangrado.

En el ensayo de apoyo, en el que se compara el dabigatrán con 30 mg c/12 horas de enoxaparina, esta demuestra una eficacia superior al dabigatrán (diferencia absoluta del 5,8% en la variable principal compuesta) y un riesgo mayor de hemorragia (diferencia absoluta de 0,8% en hemorragias graves).

Las limitaciones de estos ensayos están relacionadas con la poca representatividad de los pacientes incluidos (solo un 6% con insuficiencia renal moderada, menos del 20% con más de 75 años, etc.), el amplio margen de no inferioridad (7-9%) y la limitada duración de los ensayos.

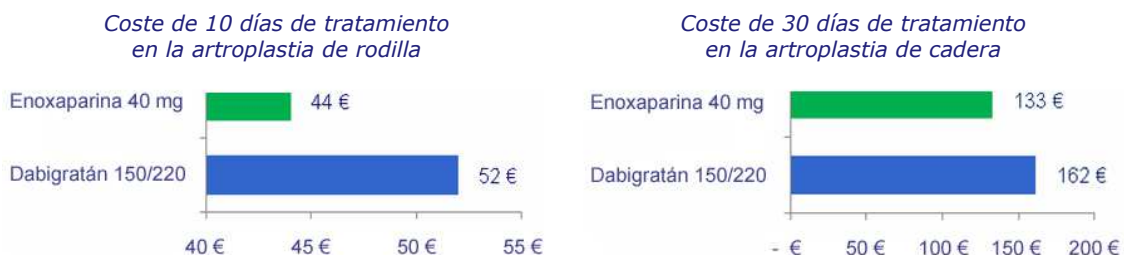
SEGURIDAD (efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas —medidas como variable principal de seguridad en los ensayos— entre el dabigatrán y enoxaparina. Los efectos adversos más frecuentes con dabigatrán en los ensayos fueron náuseas (20,5%), vómitos (16,8%), estreñimiento (11,9%), insomnio (7,8%), edema periférico (6,4%) e hipopotasemia (1,6%).

A pesar de que el perfil de seguridad del dabigatrán es similar al de enoxaparina, cabe destacar que en caso de sobredosis accidental no hay, a día de hoy, ningún antídoto para revertir su efecto; en cambio, para las heparinas de bajo peso molecular se dispone del sulfato de protamina.

Dabigatrán está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) y debe ser usado con precaución en los casos de insuficiencia hepática.

COSTE COMPARATIVO (importe por paciente y año)



Fuente: GAIA-IB. Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo del Servicio de Salud, septiembre de 2009.

Lugar en la terapéutica

Dabigatán ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina en la prevención de TEV después de una cirugía programada de rodilla o cadera, sin presentar diferencias relevantes en cuanto a la interrupción del tratamiento por efectos adversos graves ni en el riesgo de sangrado. La innovación que introduce la administración oral tiene como contrapartida un coste mayor, motivo por el que el dabigatán puede aportar un beneficio añadido a algún grupo de pacientes, sobre todo en el momento del alta hospitalaria, ya que en el post-operatorio inmediato las náuseas y los vómitos podrían dificultar el inicio del tratamiento. Por todo ello, concluimos que con la evidencia disponible actualmente, dabigatán es una **modesta mejora terapéutica**.

Autora: Josefina Giménez Castellanos, farmacéutica del Hospital de Manacor

Revisores: Beatriz Calderón Hernanz, farmacéutica del Hospital Son Llàtzer

Gabriel Mercadal Orfila, farmacéutico del Hospital Mateu Orfila

Comisión de Evaluación de Medicamentos del ib-salut

Bibliografía

Disponible en la web de la Comisión de Evaluación de Medicamentos:
http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm