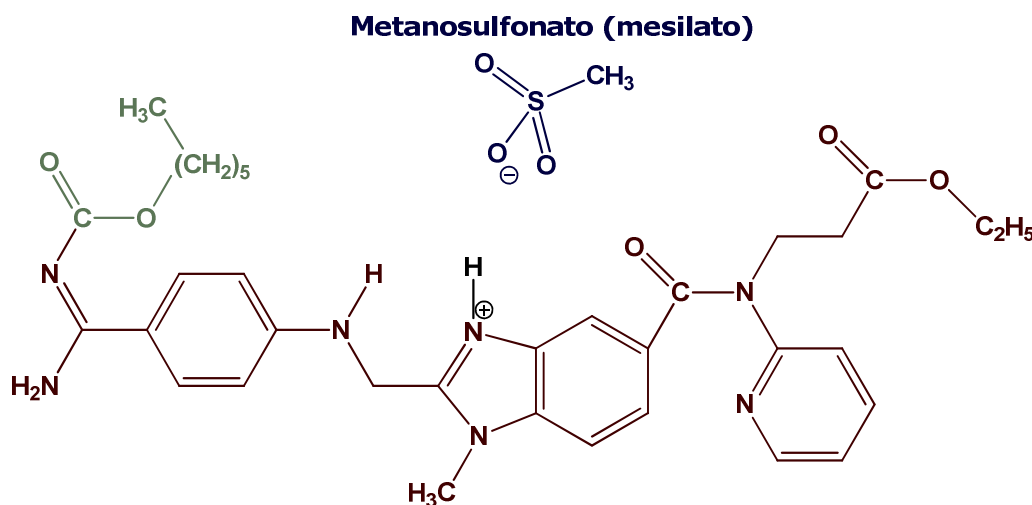


## DABIGATRÁN (PRADAXA®): REEVALUACIÓN DE RIESGOS



### DABIGATRÁN ETEXILATO

**(E)-etil 3-(2-(((4-(N'((hexiloxi)carbonil)carbamimidoil)fenil)amino)metil)-1-metil-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanoato**

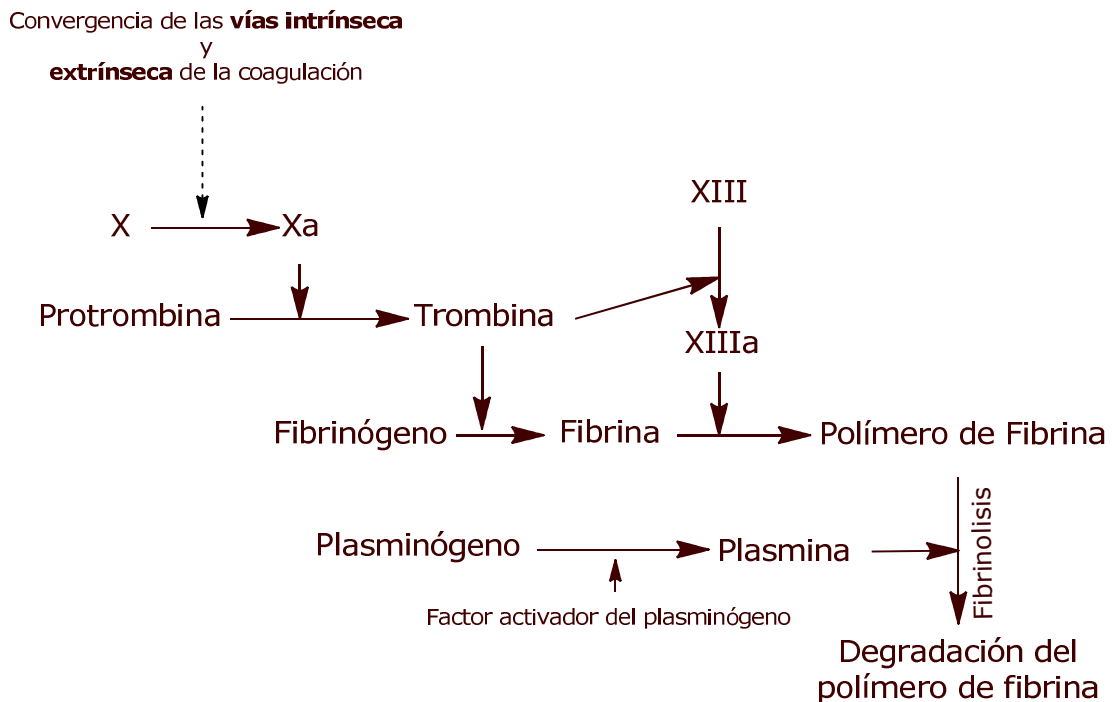
Durante varias décadas el fármaco anticoagulante de elección ha sido [Warfarina](#) (*Aldocumar*®). [En España e Italia se usó casi exclusivamente *Acenocumarol* (*Sintrom*®), si bien en los últimos años la tendencia se ha desplazado hacia la *Warfarina*].

*Warfarina* actúa inhibiendo la síntesis hepática de varios factores proteicos fundamentales para la reacción enzimática en cadena de la coagulación. Un cofactor imprescindible para la síntesis hepática de estos factores proteicos es la **vitamina K**.

Los pacientes tratados con cualquiera de estos dos medicamentos deben acudir con relativa frecuencia a un centro hospitalario para controlar sus "tiempos de coagulación" ("tiempos de hemostasia"), [reajustando la posología de los tratamientos con Warfarina](#) o *Acenocumarol* en función de los resultados.

En el año 2010 se introdujo en terapéutica un nuevo anticoagulante, [Dabigatran Etexilato Mesilato](#) (*Pradaxa*®) desarrollado por el fabricante alemán [Boehringer Ingelheim](#). La administración de [Dabigatran Etexilato Mesilato](#) hacía innecesaria la determinación frecuente de los "tiempos de coagulación" (técnicamente INR, de *International Normalized Ratio*). Esta importante ventaja fue determinante para que la [Food and Drug Administration](#) (F.D.A.) norteamericana acelerase la autorización de [Dabigatran Etexilato Mesilato](#), en base a un único, aunque extenso, ensayo clínico. Fue aprobado el 19 de octubre de 2010.

Desde entonces, millones de personas han visto modificados sus tratamientos, abandonando los antiguos medicamentos anticoagulantes a favor de [Dabigatran Etexilato Mesilato](#) (*Pradaxa*®).



La **vía extrínseca** de la coagulación comienza cuando el **Factor Tisular** (tromboplastina tisular) se libera del tejido lesionado. Se forma un complejo que activa el Factor X (Factor *Stuart-Prower*).

La **vía intrínseca** se inicia cuando la **sangre entra en contacto con una superficie con carga negativa neta**. El Factor *Hageman* (XII) interactúa con el Factor *Fitzgerald* y el Factor *Fletcher* (prekalikreína).

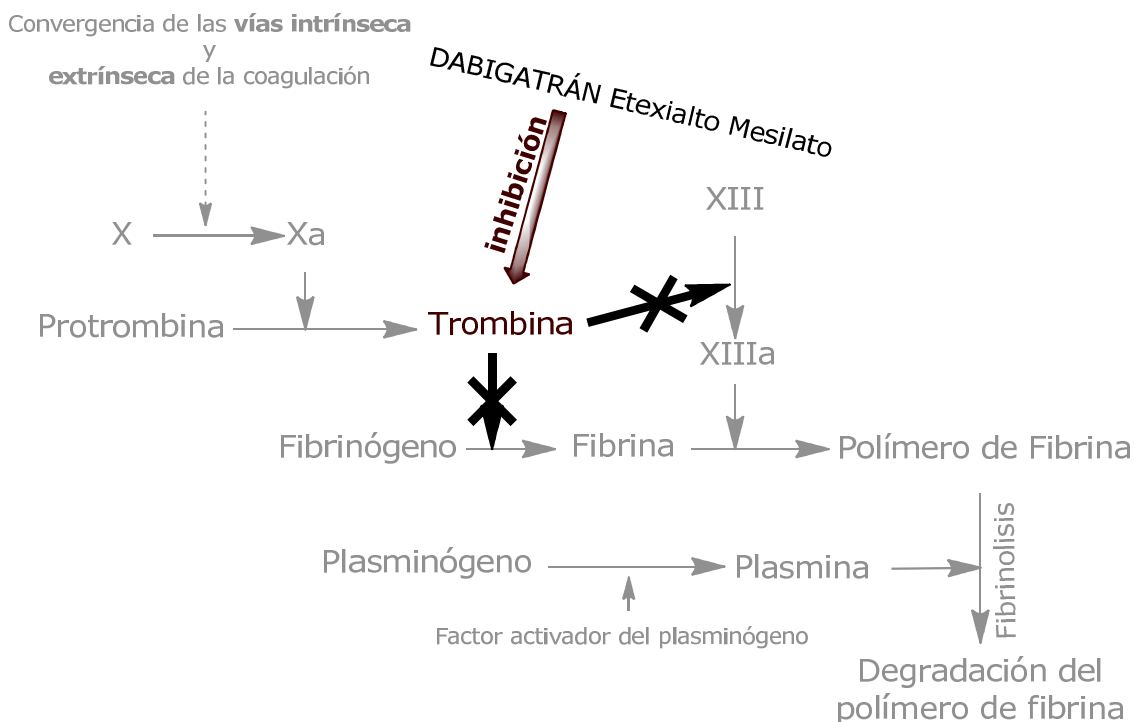
Ambas vías de activación de la coagulación convergen en la activación del Factor X (Xa).

La Protrombina también se designa como Factor II; y la Trombina como Factor IIa.

#### ESQUEMA MUY SIMPLIFICADO DE LA COAGULACIÓN Y LA FIBRINOLISIS FISIOLÓGICA

*Dabigatrán Etxilato Mesilato* es un inhibidor directo de la trombina, enzima que cataliza la conversión del fibrinógeno (una proteína soluble) en fibrina, una proteína que tiende a formar agregados insolubles (trombos).

Otros novedosos anticoagulantes son ([Apixabán-Eliquis®](#); y [Rivaroxabán-Xarelto®](#)). Ambos son inhibidores del *factor Xa* (enzima que cataliza la protrombina → trombina).



Hacia finales del año 2011, comenzaron a notificarse miles de episodios hemorrágicos achacables al empleo de *Dabigatrán Etexilato Mesilato*. El fabricante, [Boehringer Ingelheim acordó resarcir con 650 millones de dólares](#) las más de 4.000 reclamaciones por daños y fallecimientos de pacientes tratados con *Pradaxa*®. La mayoría de las demandas interpuestas estaban relacionadas con problemas hemorrágicos inculcados al fármaco. Sin embargo, *Dabigatrán Etexilato Mesilato (Pradaxa*®) continúa prescribiéndose para el tratamiento de la [fibrilación atrial](#).

El asunto ha motivado una [editorial](#) reciente en la revista médica británica *The British Medical Journal*, firmado por *Blacke Charlton*, a la sazón médico residente, y *Rita Redberg*, profesora de medicina en la Universidad de *San Francisco, California*.

Si con cualquier nuevo fármaco hay efectos adversos que solo se manifiestan tras años de utilización, con los medicamentos que se autorizan por un mecanismo acelerado, tal como *Dabigatrán Etexilato Mesilato (Pradaxa*®), estas contingencias son todavía mayores.

Ahora se sabe que estudios internos del laboratorio previos a la solicitud de autorización concluían que la monitorización individualizada de *Dabigatrán Etexilato Mesilato* reducían los riesgos de hemorragia. Sin embargo esta información no se dio a conocer a los Organismos Reguladores porque podría dar al traste con el principal argumento para la aprobación rápida del medicamento: la ventaja de no precisar reajustes de la pauta de administración.

Según ha manifestado *Deborah Cohen* en [dos artículos publicados también en The British Medical Journal \(The BMJ\)](#), si se hubiese protocolizado la

monitorización de *Dabigatrán Etxilato Mesilato*, se habrían reducido los episodios de sangrado entre un 30% y 40%, esto es, dejándolos a un nivel similar a los causados por *Warfarina*.

*John Smith*, vicepresidente de *Boehringer Ingelheim* declaró que los estudios internos de la Compañía mostraban que la monitorización del fármaco no mejoraba la curva "beneficio vs riesgo" de *Pradaxa*®.

El [estudio clínico en que se basó la F.D.A. para autorizar \*Dabigatrán Etxilato Mesilato \(Pradaxa\*®\)](#) mostraba que era tan eficaz, incluso ligeramente superior, a *Warfarina* para la prevención de ictus, aunque tal vez no se notificaron todos los cuadros hemorrágicos como efectos adversos al fármaco.

El pasado mes de mayo (2014), la [F.D.A. publicaba una nota](#) según la cual un estudio con pacientes de [Medicare](#) mostraba que los riesgos de ictus y muerte eran inferiores con *Pradaxa*® en relación a *Warfarina*, aunque el riesgo de hemorragias gastrointestinales era superior con *Dabigatrán Etxilato Mesilato*.

Todos los medicamentos anticoagulantes conllevan un riesgo de hemorragias, inherente a su propio mecanismo de acción, al inhibir los procesos fisiológicos de coagulación. Se estima que la *yatrogenia* por *Warfarina* es responsable de casi una tercera parte de todas las hospitalizaciones en personas ancianas en Estados Unidos.

Estos nuevos anticoagulantes no han desplazado completamente a la *Warfarina* porque, de un lado, es un medicamento que se usa desde hace más de medio siglo; y, de otra parte, muchos médicos se manejan bien con sus beneficios y sus riesgos.

Los pacientes tratados con anticoagulantes deben evitar los vegetales de la familia de las crucíferas, tales como coles de Bruselas, repollos, coliflor y otros, debido a su contenido en vitamina K. [La vitamina K, un hemostático, [contrarresta los efectos de la \*Warfarina\* en caso de hemorragia](#)].

En la actualidad no existe un antídoto contra *Dabigatrán Etxilato Mesilato*, si bien el laboratorio afirma que dispone de una sustancia en un avanzado estadio de investigación (septiembre 2014).

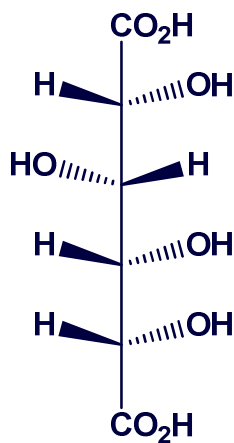
Uno de los primeros litigios contra *Boehringer Ingelheim* fue presentado en el año 2007 por la familia de un anciano de 72 años de Pensilvania, Estados Unidos, que falleció tras un accidente de circulación. Este anciano estaba incluido en el estudio clínico fase III que condujo a la aprobación del medicamento en Estados Unidos y la Unión Europea. La investigación judicial mostró que esta persona se hallaba incluida en el brazo del estudio tratado con el fármaco. Aun cuando llegó consciente a urgencias tras el accidente de tráfico, no fue posible detener la grave hemorragia, a consecuencia de la cual terminó falleciendo. El problema es que, en la actualidad (septiembre 2014) no hay ningún antídoto específico contra *Dabigatrán Etxilato Mesilato (Pradaxa*®).

En principio, *Pradaxa*® tiene un manejo más simple que los derivados *cumarínicos*: hay una dosis estándar, los pacientes no deben modificar su dieta; y no se precisan determinaciones periódicas de su INR (*International Normalized Ratio*).

Además, *Dabigatrán Etxilato Mesilato* inhibe la agregación plaquetaria mediada por la trombina.

*Dabigatrán Etxilato Mesilato (Pradaxa*®) es un pro-fármaco que se absorbe de manera rápida pero incompleta, hidrolizándose hasta *Dabigatrán* mediante enzimas con actividad *esterasas*. La biodisponibilidad oral de *Dabigatrán* se halla en el rango 3%↔7%.

[\*Dabigatrán \(el principio activo\) se ajusta a una cinética lineal dosis-dependiente.\*](#) La concentración máxima en plasma se alcanza al cabo de unas 2 horas aproximadamente. Su unión a proteínas plasmáticas es del 35%.



### ÁCIDO GLUCURÓNICO

*Dabigatrán* se conjuga con el ácido *glucurónico* a varios *acil-glucurónidos de Dabigatrán*, sin pérdida de actividad farmacológica. De hecho, los *acil-glucurónidos de Dabigatrán* explican el 20% de toda la actividad farmacológica del fármaco en plasma.

Prácticamente el 80% de todo el *Dabigatrán* disponible sistémicamente se elimina en orina sin modificación química. Su vida plasmática media ( $T_{1/2}$ ) se halla en el intervalo 12↔17 (horas). La insuficiencia renal aumenta la cantidad total de fármaco en el organismo (AUC, *Area Under Curve*), prolonga la  $T_{1/2}$  e incrementa la concentración plasmática (tanto de *Dabigatrán* como de sus conjugados con ácido *glucurónico*).

*Dabigatrán* prolonga el **TT (Tiempo Trombina)** y el **ECT (*Ecarin Clotting Time*)**. Existe una relación lineal entre la concentración plasmática de *Dabigatrán* y el incremento de **TT** y **ECT**. [El **ECT** mide la formación de *meizo-trombina*. Sirve, pues, para medir la actividad de los inhibidores de la trombina. Usado al principio en el ámbito de la investigación, la técnica se ha modificado a fin de poder aplicarse al medio clínico. *Ecarin* deriva del veneno de la serpiente *Echis carinatus*, muy frecuente en Oriente Medio y el subcontinente Indio].

*Dabigatrán* también prolonga el **aPTT (*activated ThromboPlastin Time*)**, pero según una función curvilínea por lo que es poco práctica en la praxis clínica d rutina. No obstante, se usa a título orientativo..

**INR (*International Normalized Ratio*)** es una determinación relativamente insensible de la actividad plasmática de *Dabigatrán*.

Por otra parte, la determinación del **TT** (*Thrombin Time*) tampoco es muy útil para determinar la actividad plasmática de *Dabigatrán* (la excesiva sensibilidad hace inviable su determinación rutinaria). Se está desarrollando una versión modificada de este test aplicable al *Dabigatrán*, pero todavía no está disponible (septiembre 2014).

La única determinación fiable para medir la actividad plasmática de *Dabigatrán* es **ECT** (*Ecarin Clotting Time*), pero no todos los laboratorios de análisis clínico tienen estandarizado este tipo de determinación. Alternativamente se puede llevar a cabo el **aPTT** (*activated ThromboPlastin Time*), pero no hay una correlación lineal. [Una actividad **aPTT**>1 indica la presencia de *Dabigatrán* en plasma; con una dosis de 110mg de *Dabigatrán* la actividad aPTT es 2 veces el valor control; y 12 horas post-dosis, aPTT es de 1,5 veces el control].

Parámetros coagulación estandarizados	
TT	Thrombin Time
ECT	Ecarin Clotting Time
aPTT	Activated PlasminThrombo Time
INR	International Normalized Time

En el [estudio RE-LY ABLE](#) desarrollado bajo protocolo de "no-inferioridad", 18.113 pacientes diagnosticados de fibrilación atrial y con riesgo de ictus, se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: dos recibían tratamiento con *Dabigatrán Etxilato Mesilato* a dosis de 110mg y 150mg respectivamente; y el tercer grupo se ajustó a tratamiento con *Warfarina*. El seguimiento de los pacientes se prolongó durante dos años. El criterio de valoración del estudio fue el desarrollo de ictus o embolismo sistémico. El grupo tratado con la dosis más elevada (150mg) tuvieron tiempos de **aPTT** Y **ECT** de 52 segundos y 63 segundos, respectivamente.

Mientras en Estados Unidos, *Pradaxa*® solo se autorizó en una dosis estándar, junto a otra formulación con una dosificación muy baja para pacientes con insuficiencia renal grave (el riñón es la principal ruta de eliminación, ver antes), la Agencia Europea del Medicamento permitió la comercialización de otras dosificaciones, lo que otorga más versatilidad al fármaco cuando se prescribe a grupos de población que metabolizan más lentamente el medicamento, tal como mujeres y ancianos.

Un estudio publicado a primeros de este año por investigadores de *Boehringer Ingelheim* mostró una gran variación interindividual de las concentraciones plasmáticas, de hasta 5 veces. Esta variabilidad es más manifiesta en pacientes con historia de úlceras gastrointestinales, pacientes que toman fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria (vg [Clopidogrel](#)).

Zaragoza, 3 de septiembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza