

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, n.º 2 • marzo - abril 2012



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efectos adversos hemorrágicos y trombóticos de dabigatrán
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Efectos adversos hemorrágicos y trombóticos de dabigatrán ■

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes. El dabigatrán (Pradaxa®) es un anticoagulante oral inhibidor de la trombina. En 2008 se autorizó para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a artroplastia programada de cadera o de rodilla. En 2011 se aprobó para la prevención del accidente vascular cerebral (AVC) y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con algún factor de riesgo de AVC. En esta última indicación, se administra por vía oral a dosis de 150 mg dos veces al día, o bien 110 mg dos veces al día en pacientes de entre 75 y 80 años con riesgo trombótico bajo y riesgo elevado de hemorragia, o en pacientes de más de 80 años; se necesita visado para su prescripción.

Los datos sobre la eficacia y la toxicidad del dabigatrán en la prevención del AVC y el embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular se evaluaron en el ensayo clínico RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), de no inferioridad, comparativo con warfarina en 18.113 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo de AVC.<sup>1</sup> Tras un seguimiento medio de 2 años, el tratamiento con dabigatrán a la dosis de 110 mg se asoció a una tasa de ictus y embolia similar a la de warfarina, así como una menor tasa de hemorragia grave. La dosis de 150 mg de dabigatrán se asoció a una menor tasa de ictus y de embolia, pero a una tasa similar de hemorragia grave. No hubo diferencias en la mortalidad, ni en el riesgo de hepatotoxicidad, pero los pacientes tratados con dabigatrán presentaron una tasa más elevada de infarto de miocardio y de efectos gastrointestinales.

### ■ Riesgo hemorrágico

En el ensayo RE-LY, la tasa de **hemorragia** grave, definida como una caída de las cifras de hemoglobi-

na de al menos 20 g/l, transfusión de al menos 2 unidades o hemorragia en un órgano vital, fue inferior con dabigatrán 110 mg dos veces al día (2,71% anual) que con warfarina (3,36% al año). No hubo diferencias significativas de hemorragia grave entre la warfarina y el dabigatrán 150 mg dos veces al día (3,11% al año). La incidencia de hemorragia intracraneal fue más alta con warfarina (0,76%), aunque ésta fue superior a la registrada en ensayos clínicos similares (0,28 hasta 0,53%). El AVC hemorrágico también fue menos frecuente con dabigatrán. En los pacientes de 80 años o mayores se registró una incidencia anual más elevada de hemorragia grave entre los tratados con dabigatrán. Un subanálisis del ensayo RE-LY sugiere que el riesgo de hemorragia con dabigatrán puede ser superior en pacientes mayores de 75 años.<sup>2</sup>

Se registró una mayor incidencia de **dispepsia** en los pacientes tratados con las dos dosis de dabigatrán y una tasa de retiradas superior. La dosis alta de dabigatrán se asoció a un riesgo más elevado de **hemorragia digestiva** que con warfarina.

Desde su comercialización, la EMA ha tenido conocimiento de 256 casos de hemorragia con desenlace mortal en pacientes tratados con dabigatrán. Los episodios de hemorragia asociados a dabigatrán dieron lugar a reuniones especiales de comités de farmacovigilancia en Japón y Australia, y modificaciones de la ficha técnica en la UE y los Estados Unidos en las que se insiste en la necesidad de vigilar la función renal. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa sobre **nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal** en pacientes tratados con dabigatrán a causa de un aumento del riesgo de hemorragia:<sup>3</sup>

- Antes de iniciar el tratamiento hay que evaluar la función renal (cálculo del aclaramiento de creatinina, ClCr) en todos los pacientes, para identificar a los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) en los que está contraindicado.
- Durante el tratamiento, es necesario evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de otros fármacos que pueden alterar la función renal).
- En pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal moderada o leve, se debe evaluar la función renal al menos una vez al año. También se recomienda tener en cuenta otros factores de riesgo de hemorragia, y seguir las precauciones de uso y las posibles interacciones farmacológicas descritas en la ficha técnica.

Por otra parte, en Nueva Zelanda se ha publicado una serie de 44 casos de pacientes tratados en la

práctica real con dabigatrán que presentaron episodios hemorrágicos.<sup>4</sup> En los primeros dos meses de comercialización del dabigatrán, unos 7.000 pacientes iniciaron tratamiento con este fármaco. Se describen detalles de 44 de los 78 episodios de hemorragia de varias localizaciones en pacientes tratados con dosis variables (entre 220 y 300 mg al día), con o sin afectación de la función renal. De los 44 casos descritos, 12 fueron graves. Se identificaron cuatro factores de riesgo de hemorragia que contribuyeron a estos episodios: error del prescriptor (25% de los pacientes, por ej., no dejar que el INR disminuyera hasta 2,0 después de dejar el tratamiento con warfarina, antes de iniciar dabigatrán), afectación de la función renal, edad avanzada y complicaciones consecutivas a la falta de antídoto. Los autores resaltan la falta de antídoto: en algunos pacientes la hemorragia duró mucho tiempo sin que se pudiera detener, y al menos un caso fue mortal. Veintidós pacientes presentaron hemorragia a pesar de recibir una dosis baja (220 mg al día). Dos terceras partes tenían más de 80 años, un 58% tenía afectación moderada o grave de la función renal; un 50% pesaba menos de 50 kg. Estas características difieren de las de los pacientes del ensayo clínico RE-LY, con una edad media de 71 años y un peso medio de 83 kg.

En una publicación de finales de año se comentan los problemas ocasionados en relación con la coagulopatía de los pacientes de edad avanzada tratados con dabigatrán, cuando sufren un traumatismo.<sup>5</sup> Los autores atendieron a varios pacientes que recibían dabigatrán y sufrieron un traumatismo; en todos ellos el curso clínico fue complicado. La falta de un método de laboratorio accesible para determinar la intensidad del efecto anticoagulante supone un problema importante en traumatología. Además, la coagulopatía irreversible causada por dabigatrán preocupa mucho a traumatólogos y médicos de urgencias. Actualmente, la única opción para revertir el efecto del fármaco es la diálisis de urgencia. La capacidad para hacer diálisis de urgencia en pacientes con hemorragia el cuadro clínico es inestable, y en los que sufren hemorragia intracraneal grave puede ser difícil, incluso en centros de traumatología mejor dotados.

La publicación de algún caso de complicaciones hemorrágicas con dabigatrán en pacientes estabilizados con warfarina pone de relieve los riesgos de cambiar a un nuevo fármaco, cuyo perfil de toxicidad es incierto hasta que no se disponga de una amplia experiencia postcomercialización.<sup>6</sup>

## ■ Riesgo de eventos coronarios

En el ensayo RE-LY se observó un pequeño aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en el grupo aleatorizado a dabigatrán, comparado con el aleatorizado a warfarina.

A principios de 2012 se publicó un metanálisis de 7 ensayos clínicos de no inferioridad, con más de 30.000 pacientes incluidos, de dabigatrán en varias indicaciones, como la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular o la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía.<sup>7</sup> El tratamiento con dabigatrán se asoció a un aumento del riesgo de **infarto de miocardio** o de síndrome coronario agudo (1,19%), frente a los controles (0,79%). Aunque el riesgo absoluto podría ser bajo, es preocupante, y resalta la necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes tratados y la importancia de mejorar los sistemas de farmacovigilancia.<sup>8</sup>

## ■ Notificaciones recibidas

Hasta finales de abril de 2012, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han reunido 16 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas por dabigatrán, nueve de las cuales describen 11 trastornos hemorrágicos: rectorragia (5 reacciones), hemorragia digestiva alta (2), hematuria (2), epistaxis (1) y hemorragia conjuntival (1). Se trata de 6 hombres y 3 mujeres de una edad media de 76,5 años (mín. 65, máx. 91); en seis casos los pacientes tenían una edad  $\geq 75$  años. Dos de los pacientes presentaban insuficiencia renal crónica. Todos los casos fueron graves, y la mayoría se recuperaron con la retirada del tratamiento. En toda España se han recogido 109 notificaciones espontáneas, 52 (47,7%) de las cuales describen 69 hemorragias de diferentes localizaciones, siete mortales: hemorragia digestiva alta (16 reacciones), rectorragia (13), hemorragia digestiva (10), hemorragia intracraneal (7), hematuria (7), epistaxis (5), hemorragia gingival (2), hemoptisis (1), hemorragia retroperitoneal (1), hemorragia de localización no especificada (5).

## ■ Conclusiones

Los resultados de los ensayos clínicos con los nuevos anticoagulantes muestran que pueden produ-

cir hemorragias con relativa frecuencia. Aunque a diferencia de los anticoagulantes cumarínicos no necesitan vigilancia del INR, los pacientes tratados también deben ser supervisados periódicamente. Además, no se dispone de antídoto. En la práctica clínica los pacientes tratados son gente de edad avanzada, a menudo frágil, que recibe numerosos medicamentos, y por tanto con un riesgo elevado de interacciones farmacológicas y efectos adversos, especialmente hemorragias.

La introducción de nuevos fármacos implica incertidumbre sobre su seguridad, a corto y a largo plazo y por lo tanto, debería ajustarse muy bien la indicación clínica y valorar que los pacientes candidatos a tratamiento tienen unas características similares a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos empleados para demostrar su eficacia en el dossier de registro. Al mismo tiempo también se debería acompañar de una evaluación cuidadosa de su eficacia y su toxicidad en la práctica real. La notificación de sospechas de reacciones adversas ayudará a conocer el perfil de seguridad de este nuevo anticoagulante.

## Bibliografía

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Olgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Healey JS, Olgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2363-72.
3. Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia. Butllí Farmacovigilància de Catalunya 2011;9:20. Disponible en [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/BFVC\\_5\\_2011\\_cat.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/BFVC_5_2011_cat.pdf) (consultat 25/4/2012).
4. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. *N Engl J Med* 2012;366:864-6.
5. Cotton BA, McCarthy JJ. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011;365:2039-40.
6. Iedema J, Barras M, Sundac L, Coombes I. Dabigatran – a new safe drug to replace an old poison? *Aust Prescriber* 2012;35:64-5. Disponible a <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/2/64/5> (consultat 25/4/2012).
7. Uchino K, Hernández AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:1-6.
8. Jacobs JN, Stessman J. Dabigatran: do we have sufficient data? *Arch Intern Med* 2012;172:2-3.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www20.gencat.cat>

## ■ Ranelato de estroncio: riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves, y nuevas contraindicaciones de uso

El pasado 21 de marzo la AEMPS informó sobre las nuevas contraindicaciones de uso de los medicamentos que contienen ranelato de estroncio, tras la evaluación de la relación beneficio-riesgo por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano

(CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El motivo de la revisión ha sido la publicación reciente de un estudio francés en el que se han identificado 199 reacciones adversas graves. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron una enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) y una cuarta parte reacciones dermatológicas graves (síndrome de DRESS, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Aunque son reacciones adversas conocidas del ranelato de estroncio, la revisión de la información de seguridad disponible indica que el riesgo de EDEV es mayor en pacientes con antecedentes, personas inmobilizadas y ancianos. La incidencia de las reacciones dermatológicas graves es baja. Dado que el pronóstico mejora cuando el diagnóstico es precoz y se suspende el medicamento sospechoso de haberla provocado, se considera muy importante vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

De acuerdo con los resultados de la revisión del CHMP, la AEMPS recomienda:

- El ranelato de estroncio está contraindicado en pacientes con EDEV actual o previa, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, y también en pacientes con inmovilización temporal o permanente. Por lo tanto, hay que retirar o no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en estos pacientes.
- Hay que valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de EDEV.
- Hay que informar a los pacientes sobre la posibilidad de reacciones dermatológicas graves y de sus manifestaciones clínicas para facilitar su detección. El periodo de mayor riesgo son las primeras semanas de tratamiento.
- En caso de que se produzca una reacción de hipersensibilidad se suspenderá inmediatamente el tratamiento y no se debe volver a reiniciar.

Encontrarán más información en:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_04-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** Carles Constante.

**Comité editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>