

## Estudio de Utilización de Dabigatrán Etxilato en Pacientes Hospitalizados

Isabel Cuesta López, Eva Delgado Silveira, Teresa Bermejo Vicedo, Juana Benedí González

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 28040 Madrid. Spain.

e-mail: [mariaisabel.cuesta@salud.madrid.org](mailto:mariaisabel.cuesta@salud.madrid.org)

### RESUMEN

Se ha definido el perfil de utilización de dabigatrán etexilato en pacientes hospitalizados, en un estudio de utilización de tipo prescripción-indicación, observacional, prospectivo, de cuatro meses de duración, realizado en un hospital general. Los datos se obtuvieron, a partir de los tratamientos farmacológicos del programa de prescripción electrónica, las analíticas y la historia clínica de los pacientes. Se revisó la adaptación a la ficha técnica del medicamento y al protocolo de utilización del hospital, teniendo en cuenta que la prescripción está restringida a los Servicios de Traumatología y Geriátrica para la prevención primaria de episodios tromboembólicos tras cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla. Se registró la incidencia de reacciones adversas al medicamento. Se utilizaron 138 pacientes, que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato, de los cuales el 97,10% ingresó en el servicio de Traumatología. En un 89,13% de los pacientes, se prescribió el dabigatrán para la indicación aprobada en ficha técnica, mientras que en un 10,87%, se utilizó para otras indicaciones. El 57,24% de las prescripciones, se adaptaron al protocolo del hospital y a la ficha técnica. La reacción adversa más frecuente fue manchado en el lugar de la herida (7,97%). La utilización de dabigatrán ha sido la adecuada para la mayoría de los pacientes.

**Palabras clave:** Dabigatrán etexilato; Estudio de utilización; Tromboembolismo venoso; Paciente quirúrgico; Profilaxis.

## **ABSTRACT**

### *Utilization Study of Dabigatran Etexilate in Hospitalized Patients*

The dabigatran etexilate therapy will help to define its safety profile in hospitalized patients. A four-month prospective, observational, prescription-indication utilization study. Data were obtained through review of drug therapy in electronic prescription, laboratory parameters and medical history. The recommendations of product information and hospital protocol were reviewed and it was considered that dabigatran is a restricted drug in the hospital for primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip or total knee replacement surgery. The incidence of adverse drug events was recorded. 138 patients started treatment with dabigatran etexilate; 97,10% were admitted in the traumatology hospitalisation unit. In most patients (89,13%), dabigatran was prescribed for the authorized indication but it was also used for other indications (10,87%). A 57,24% of prescriptions were adapted to the recommendations. The most commonly reported adverse event was bleeding in surgical wound (7,97%). Use of dabigatran etexilate was adequate for most patients.

**Keywords:** Utilization study; Dabigatran etexilate; Venous thromboembolism; Surgical patient; Prophylaxis.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La investigación sobre la eficacia de los medicamentos a través de los ensayos clínicos, ha aumentado mucho en los últimos años. Sin embargo, las condiciones en las que se desarrollan los ensayos clínicos no corresponden exactamente con la práctica habitual (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son los que tienen como objetivo de análisis: “la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes” (2). Permiten identificar cuáles son los patrones de oferta, prescripción, dispensación, consumo, cumplimiento terapéutico y cualquier otro aspecto relacionado con los medicamentos en una determinada población, con el objeto de conseguir su uso racional.

Pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas (1):

- Descripción de la utilización de medicamentos.
- Análisis cualitativo de los datos obtenidos para identificar posibles problemas de inadecuación.
- Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.
- Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados.

Existen diferentes tipos de EUM:

- Estudios de la oferta de medicamentos.
- Estudios de consumo.
- Estudios cualitativos y auditorías terapéuticas.

Dentro de los estudios cualitativos, se encuentran los estudios de indicación-prescripción y de prescripción-indicación. Su objetivo es, no sólo describir el uso de los medicamentos en un ámbito determinado, sino también identificar los factores relacionados con dicho uso. Pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la detección de errores de medicación o a la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica.

En los primeros, se parte de una patología o indicación y se identifican las prescripciones asociadas a la misma (indicación-prescripción), mientras que en los segundos se parte de un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que son utilizados (prescripción-indicación). A su vez, el diseño de este tipo de estudios puede ser: retrospectivo, transversal o de prevalencia o prospectivo.

Tras muchos años conviviendo con fármacos anticoagulantes limitados, la investigación farmacológica ha conseguido aportar nuevas moléculas, que potencialmente mejoran cualitativa y cuantitativamente las propiedades de sus antecesoras. Se han investigado nuevos anticoagulantes orales que actúan mediante diferentes mecanismos de acción y que tendrán que demostrar que son más eficaces y seguros que los tradicionales (3,4).

El anticoagulante ideal, debería tener un amplio margen terapéutico y una farmacocinética y farmacodinamia predecible, sin necesidad de monitorización. El fármaco tendría que estar disponible tanto por vía oral como por la parenteral y su inicio de acción tendría que ser rápido; así como sería deseable que su acción fuera reversible rápidamente, con o sin antídoto. No debe presentar importantes efectos adversos, ni interaccionar con otros medicamentos o alimentos. Es preferible también, que no exista la necesidad de realizar ajustes posológicos en pacientes con enfermedad renal o hepática y que su precio sea razonable (3).

El Ximelagatrán fue el primer inhibidor directo de la trombina con eficacia probada en comparación con warfarina comercializado, pero fue retirado del mercado en febrero de 2006 por producir un aumento significativo del riesgo de toxicidad hepática, especialmente con un uso prolongado.

El Dabigatrán etexilato es un nuevo inhibidor directo de la trombina disponible por vía oral, que recientemente ha demostrado ser eficaz sin compartir

la hepatotoxicidad con ximelagatrán (5). Se absorbe en el estómago y en el intestino delgado, y mediante una reacción de hidrólisis catalizada por una esterasa, se convierte en el metabolito activo, el dabigatrán.

Se comporta como un inhibidor potente, competitivo y reversible de la trombina humana, así como de la agregación plaquetaria inducida por trombina. Se une exclusivamente al sitio activo de la trombina, causando su inactivación. La inhibición de la trombina es dependiente de la concentración y se produce tanto en la trombina unida a fibrina como en la trombina libre.

La elevada selectividad de dabigatrán por trombina y su unión reversible, le confieren un perfil más seguro y predecible que el de las hirudinas (inhibidores directos de trombina de administración parenteral), que presentan unión irreversible (5,6).

La mayoría de los pacientes hospitalizados presentan al menos un factor de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) y aproximadamente el 40% presenta tres o más (7).

En pacientes quirúrgicos existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de TEV, trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (TEP), incluyendo tipo y extensión de la cirugía, duración de la estancia hospitalaria, antecedentes de TEV o cáncer, inmovilización, episodios recientes de sepsis, presencia de acceso venoso central, embarazo o periodo postparto y estados de hipercoagulabilidad heredados o adquiridos (5,7).

El TEV es extraordinariamente prevalente en la especialidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Según la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians, publicada en 2001, determinadas técnicas quirúrgicas, tanto electivas como traumáticas, sobre la extremidad inferior constituyen un importante factor de riesgo (8).

Sin profilaxis, la prevalencia de TVP demostrada por flebografía después de prótesis total de cadera (PTC), prótesis total de rodilla (PTR) o fractura del tercio superior del fémur es del orden del 50-60%, con un 25% de TVP proximal y un 7-11% de embolismo pulmonar asintomático.

La incidencia de tromboembolismo sintomático es mucho menor. Estudios recientes demuestran que sólo del 1,3 al 3% de los pacientes intervenidos desarrollan una TVP sintomática en los tres primeros meses del postoperatorio (9).

Como resultado, la terapia anticoagulante se ha convertido en un estándar fundamental en la práctica clínica para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (5,7,9,10).

El objetivo principal de este trabajo es el de definir el perfil de utilización de dabigatrán etexilato en pacientes hospitalizados y como objetivos secundarios: Cuantificar su uso en indicaciones no aprobadas en ficha técnica en el periodo de estudio; Determinar el grado de adaptación al protocolo de utilización disponible en el hospital y la incidencia de efectos adversos.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de utilización de tipo prescripción-indicación de dabigatrán etexilato de carácter observacional y prospectivo, incluyendo los datos de todos los pacientes hospitalizados que iniciaron tratamiento durante su estancia en el Hospital Ramón y Cajal. El periodo de estudio fue de cuatro meses (1 de diciembre de 2010 a 31 de marzo de 2011).

Diariamente, se identificó a los pacientes que iniciaban, continuaban o finalizaban tratamiento con dabigatrán etexilato mediante las prescripciones realizadas en el programa de prescripción electrónica asistida (Prescriwin®).

La recogida de datos se realizó mediante la revisión del tratamiento farmacológico registrado en Prescriwin®, las analíticas, los informes evolutivos de enfermería y médicos recogidos en la historia clínica, los informes médicos de ingresos previos, y de urgencias de la base de datos "Cajal" e informes al alta.

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, GFH, servicio prescriptor, comorbilidades, diagnóstico, tipo de cirugía y fecha de la misma, indicación de dabigatrán etexilato, dosis, pauta, duración del tratamiento, existencia o no de terapia previa con el fármaco, continuación o no del tratamiento al alta hospitalaria, interacciones y contraindicaciones. Se recogieron también valores de los siguientes parámetros analíticos: creatinina, hemoglobina, razón normalizada internacional (INR) y alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

La información se registró en una hoja de recogida de datos para cada paciente (Anexo I). Se creó una base de datos utilizando Microsoft Excel 2007.

La dosis estándar recomendada en pacientes adultos es de 220 mg al día, iniciando con la mitad de la dosis entre 1 y 4 horas después de la intervención, durante 10 días en prótesis de rodilla o 28-35 días en prótesis de cadera (11).

La dosis recomendada en pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia renal moderada o tratamiento concomitante con amiodarona es 150 mg al día. Está contraindicado el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, en casos de hemorragia clínicamente significativa y en pacientes en tratamiento con quinidina (11).

El protocolo de utilización de dabigatrán disponible en el hospital recoge las mismas recomendaciones de uso que la ficha técnica, exceptuando la posibilidad de modificar la duración del tratamiento tras cirugía de reemplazo total de rodilla, que a criterio del médico puede extenderse a 4-6 semanas (7,9).

Se tuvo en cuenta el hecho de que los pacientes continuaran con el tratamiento tras recibir el alta para completar la duración mínima recomendada (10 días en cirugía de rodilla y 28-35 en cirugía de cadera).

Desde que la Comisión de Farmacia y Terapéutica aprobó la inclusión de dabigatrán etexilato en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Ramón y Cajal en diciembre de 2009, se ha considerado un fármaco de prescripción restringida a los Servicios de Traumatología y Geriátrica para la prevención primaria de episodios tromboembólicos tras cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla.

Cuando la prescripción no se ajustaba a lo recomendado en ficha técnica y/o protocolo, bien por indicación, dosis, contraindicación, etc., el farmacéutico contactaba con el médico prescriptor.

Las variables cualitativas se analizaron descriptivamente mediante frecuencias y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar).

Se solicitó la autorización del Comité de Investigación y Ensayos Clínicos (CEIC).

El tratamiento de los datos se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Población de estudio**

El número de pacientes que inició tratamiento con dabigatrán etexilato durante el periodo de estudio fue de 138, de los cuales el 78,99% (109) fueron mujeres. La media de edad fue  $70,88 \pm 9,82$ .

El 97,10% de los pacientes ingresó a cargo del Servicio de Traumatología. El 2,9% restante se repartió entre los Servicios de Geriátrica, Neurología y Cirugía Vascular.

El 6,52% habían recibido previamente al ingreso tratamiento con dabigatrán: debido a cirugía previa 77,77% y el 22,23% para otras indicaciones.

### 3.2. Valoración de la utilización de dabigatrán para la indicación aprobada en ficha técnica

Al 89,13% de los pacientes se les prescribió dabigatrán etexilato para la indicación aprobada en ficha técnica, de éstos, el 73,98% de pacientes fueron sometidos a una cirugía programada de reemplazo total de rodilla y el 26,02% de cadera.

La duración del tratamiento se ajustó a las recomendaciones establecidas en ficha técnica en el 82,42% y 78,13% de los casos respectivamente.

La dosis y pauta fueron correctas en el 92,31% de los casos en los que dabigatrán fue utilizado en pacientes sometidos a cirugía de rodilla, y en el 81,25% de los pacientes sometidos a cirugía de cadera. En ambos grupos, el motivo más frecuente de pauta incorrecta fue que la dosis no se había ajustado siguiendo las recomendaciones en pacientes mayores de 75 años.

En las Tablas 1 y 2 se muestra un resumen de la duración del tratamiento y de las pautas empleadas.

**Tabla 1.-** Distribución de pacientes según tipo de cirugía y duración del tratamiento.

Tipo de cirugía	Duración tratamiento	n (%)
PTR	<10 días sin tratamiento al alta	5 (5,49%)
	<10 días más tratamiento al alta	75 (82,42%)
	>10 días	11 (12,09%)
PTC	<35 días sin tratamiento al alta	7 (21,87%)
	<35 días con tratamiento al alta	25 (78,13%)
	>35 días	0

**Tabla 2.-** Distribución de pacientes según tipo de cirugía y pauta.

Tipo de cirugía	Pauta	n (%)
PTR	150 mg/día	29 (31,87%)
	220 mg/día	55 (60,44%)
	Dosis incorrecta	7 (7,69%)
PTC	150 mg/día	7 (21,87%)
	220 mg/día	19 (59,38%)
	Dosis incorrecta	6 (18,75%)

PTR: prótesis total de rodilla; PTC: prótesis total de cadera

### 3.3. Valoración de la utilización de dabigatrán para otras indicaciones

En el 10, 87% de los pacientes, el dabigatrán fue utilizado fuera de las indicaciones recogidas en ficha técnica durante el periodo de estudio (Tabla 3). De los pacientes en los que se utilizó dabigatrán para otra cirugía de cadera que no fuera el reemplazo total, el diagnóstico más frecuente fue la fractura de cadera.

**Tabla 3.-** Distribución de pacientes para las indicaciones no recogidas en ficha técnica.

Indicación	N
Otras cirugías de rodilla	1
Otras cirugías de cadera	9
Ictus	2
Fibrilación auricular (FA) crónica	3*
Embolia iliaca	1

\*Uno de los pacientes está incluido también en el grupo de otras cirugías de cadera por haber sido tratado con dabigatrán tras fractura de cadera.

Las pautas utilizadas en estos pacientes se resumen en la Tabla 4. La pauta de 110 mg cada 24 h se corresponde con una pauta errónea consecuencia de no actualizar la dosis en el programa de prescripción electrónica tras la administración de la primera dosis postcirugía.

**Tabla 4.-** Distribución de pacientes según la pauta utilizada en indicaciones no recogidas en ficha técnica.

Pauta	n
110 mg cada 12 h	4
150 mg cada 12 h	2
150 mg cada 24 h	3
220 mg cada 24 h	6
110 mg cada 24 h	1

El dabigatrán se utilizó siguiendo la pauta para fibrilación auricular (FA) en 6 pacientes. No se detectaron hemorragias ni otros efectos adversos que pudieran



estar relacionados con su administración, sólo un caso en el que la paciente fue dada de alta con dabigatrán y volvió a ingresar 48 h más tarde en el hospital con melenas, no obstante, la paciente fue diagnosticada posteriormente de cáncer de colon. Sin embargo, los resultados obtenidos no son concluyentes, puesto que el número de pacientes es muy pequeño y la duración media de la estancia hospitalaria para ellos fue de 4 días.

### ***3.4. Adaptación a las recomendaciones del protocolo y la ficha técnica***

La única diferencia entre las recomendaciones recogidas en el protocolo y la ficha técnica del medicamento es la posibilidad de prolongar la duración del tratamiento de los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla que ofrece el protocolo.

Un 65,22% de las prescripciones se adaptaron al protocolo del hospital, mientras que un 57,24% se adaptaron tanto al protocolo como a la ficha técnica.

En el 7,98% de los pacientes la duración del tratamiento durante el periodo de ingreso se adaptó a lo indicado en el protocolo fuera de lo recoge la ficha técnica.

Los motivos más frecuentes en los que la prescripción no se ajustó a las recomendaciones fueron: prescripción para una indicación diferente, y duración del tratamiento menor a la recomendada durante el ingreso (sin datos para la continuación tras el alta hospitalaria, Tabla 5).

En el 7,25% de los pacientes no se disponía de los parámetros analíticos necesarios (aclaramiento de creatinina y/o ALT) para valorar si el inicio de tratamiento con dabigatrán estaba contraindicado.

De los pacientes que iniciaron tratamiento y de los que se disponía de analítica previa, sólo hubo un paciente en el que se mantuvo la prescripción con valores de ALT por encima de 2 veces el límite superior normal, y otro cuyo valor de ALT previo a la cirugía era superior a lo recomendado, pero que mostró valores normales de la enzima en una nueva analítica solicitada por su médico tras ser informado por el farmacéutico.

**Tabla 5.-** Motivos de no adaptación al protocolo de utilización/ficha técnica de dabigatrán.

MOTIVO DE NO ADAPTACIÓN AL PROTOCOLO/FICHA TÉCNICA	N
Otra indicación	15
Menor duración de tratamiento de la recomendada	13
Dosis incorrecta al alta	4
Sin datos de laboratorio	3
Dosis incorrecta al alta y sin datos de laboratorio disponibles	1
Tratamiento concomitante con enoxaparina	1
Menor duración de la recomendada y primera dosis incorrecta	1
Día de la intervención sin tratamiento anticoagulante	1
Primera dosis incorrecta	1
Primera dosis incorrecta, errónea al alta y sin datos de enzimas hepáticas	1
Reducción de dosis sin motivo aparente y duración menor durante el ingreso sin información al alta	1
Dosis incorrecta y sin datos de laboratorio disponibles	1
Valor elevado de ALT	1
Primera dosis mal administrada	1
Segunda dosis mal administrada	1
Infradosificación (110 mg/día en lugar de 220 mg/día)	1
Reducción de dosis sin motivo aparente	1

### 3.5. Efectos adversos

Las reacciones adversas detectadas durante el estudio se muestran en la Tabla 6.

Se suspendió dabigatrán por hemorragia en el lugar de la herida en un paciente. A otro paciente se le sustituyó dabigatrán por enoxaparina tras deterioro de la función renal secundario a diarrea.

El 15,94% de los pacientes necesitó transfusión de dos o más unidades de concentrados de hematíes durante el tratamiento con dabigatrán y un 24,64% recibió suplementos de hierro por vía oral.

**Tabla 6.-** Acontecimientos adversos.

Reacción adversa	n (%)
Manchado quirúrgico herida	11 (7,97)
Molestias estómago	6 (4,35)
Edema	5 (3,62)
Secreción de herida	4 (2,90)
Hematoma post-intervención	3 (2,17)
Diarrea	1 (0,72)
Hematuria	1 (0,72)
Complicación herida	1 (0,72)
Melenas	1 (0,72)

En el 5,80% hubo sospecha de TVP, que fue descartada en todos los casos mediante eco-doppler.

Un paciente que fue dado de alta para continuar tratamiento con dabigatrán 220 mg al día en su domicilio ingresó de nuevo en el hospital a las 48 h con diagnóstico de ictus isquémico. Tras el segundo ingreso fue dado de alta con enoxaparina 40 mg al día.

En un paciente se detectó la presencia de extrasístoles ventriculares y fue remitido a las consultas de cardiología para ser valorado.

### 3.6. Interacciones

Ningún paciente presentó interacciones de relevancia clínica con otros medicamentos. En el 100 % de los casos hubo tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones.

#### **4. DISCUSIÓN**

La gran mayoría de los pacientes (97,10%) incluidos en nuestro estudio ingresaron a cargo del Servicio de Traumatología, que era uno de los servicios a los que se autorizó la prescripción del fármaco desde su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. De éstos, un elevado porcentaje (89,13%) recibieron tratamiento con dabigatrán para la indicación aprobada en ficha técnica. Los resultados obtenidos muestran que la restricción de prescripción por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica ha servido para controlar la utilización de dabigatrán, y que en la mayoría de los casos la utilización se adapta a las recomendaciones.

Independientemente del tipo de cirugía, la pauta utilizada más frecuentemente fue 220 mg al día, lo que concuerda con la edad media de la población de estudio (70,88 años) y con las dosis ensayadas en los estudios pivotaes (RE-MODEL y RE-NOVATE) (12,13).

Creemos que los errores de dosificación encontrados pueden estar influenciados en parte, por la falta de seguimiento diario de los pacientes por parte de un mismo prescriptor, lo que en ocasiones conlleva la no actualización del tratamiento farmacológico.

En lo que respecta a la duración del tratamiento tras artroplastia total de rodilla, en el 94,51% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía fue superior a los 10 días indicados en ficha técnica (teniendo en cuenta los pacientes que debían continuar con el tratamiento en su domicilio). Sin embargo, se adapta a las recomendaciones de la Guía Clínica de la SECOT (Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología) (9) y la ACCP (American College of Chest Physicians) en su edición de 2008 (7), que indican que la duración será de entre 4 y 6 semanas.

Todos los anticoagulantes tienen asociado cierto riesgo de hemorragia, por ello, la seguridad de la anticoagulación es, probablemente, la preocupación más importante de los cirujanos ortopédicos, ya que una hemorragia en la articulación sustituida puede tener graves consecuencias para el resultado clínico (14).

La evaluación del potencial hemorrágico de los nuevos anticoagulantes, basada en los resultados de los ensayos clínicos, resulta importante a la hora de determinar su utilidad clínica. Pero los ensayos utilizan diversas definiciones para la evaluación del potencial hemorrágico, y estas variaciones en las definiciones deben tenerse en cuenta. En los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE se siguieron los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (15).

En nuestro estudio, se detectó sangrado en el 7,97% de los pacientes, siendo este porcentaje inferior al aproximadamente 14% notificado en los ensayos pivotaes, donde la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrados en el lugar de la herida) fue menor al 2% (11). Creemos que la diferencia en la

frecuencia de sangrado puede deberse a pérdida de información al recogerse ésta de los evolutivos médicos y de enfermería, y no de forma directa.

El 15,94% de los pacientes necesitó transfusión de dos o más unidades de concentrados de hematíes, aunque no podemos confirmar que la necesidad de transfusión estuviera únicamente relacionada con la utilización de dabigatrán.

El 2,90% de los pacientes presentó secreción de heridas, en comparación con el aproximadamente 5% que se detectó en los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE. Creemos que esta diferencia también puede deberse entre otros motivos al método de recogida de la información y a que no era el objetivo del estudio evaluar la seguridad del fármaco. La presencia de hematuria (0,72%) también fue menor a la detectada en los ensayos (1,4%). El 2,17% de los pacientes presentó hematoma post-intervención, resultado semejante al encontrado en los ensayos pivotaes (aproximadamente 2%) (11).

La frecuencia de episodios hemorrágicos fue baja, pero aunque los datos de seguridad y de acontecimientos adversos son tranquilizadores, es necesario reunir series de datos más amplias antes de llegar a conclusiones definitivas.

El 100% de los pacientes mantuvo tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones. No sabemos si en estos pacientes la absorción de dabigatrán se vio disminuida, aunque los datos de la literatura muestran una disminución de la absorción de un 20-25% (6,16).

No se detectó ningún caso de TVP, fueron descartados todos aquellos casos en los que hubo sospecha.

No se registró un aumento de la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas, si bien la ausencia de datos de laboratorio en el periodo postquirúrgico impidió hacer un seguimiento en la mayor parte de los pacientes.

Durante la realización de este estudio, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha ampliado las indicaciones de uso de dabigatrán (17). En el documento de la EMA, con fecha 14 de abril de 2011, se determina que esta ampliación de indicación se autoriza para dabigatrán 110 y 150 mg (18).

Sin embargo, existe una clara discrepancia con lo que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en octubre de 2010, ya que sólo aprobó la dosis más alta de dabigatrán (150 mg) para esta nueva indicación.

En nuestro estudio, sólo se incluyeron 6 pacientes en los que el dabigatrán se utilizó siguiendo la pauta para FA. Debido a que el número de pacientes es pequeño, los resultados obtenidos no nos permiten obtener conclusiones.

El ensayo RE-LY (19) se llevó a cabo en pacientes con FA con riesgo elevado de padecer ictus. En dicho estudio se analizó el fármaco (110 mg y 150 mg cada 12h) frente a warfarina en dosis ajustada según INR. El dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12h causó menos sangrados que la warfarina, mientras que en dosis de 150 mg cada 12h no presentó diferencias. Sin embargo, el sangrado gastrointestinal fue más frecuente en este grupo (aproximadamente un 1% más en valor absoluto). El dabigatrán provocó con más frecuencia que la warfarina dispepsia y dolor abdominal (aproximadamente un 5% más en valores absolutos) y la incidencia de abandono del tratamiento fue superior en ambas dosis ensayadas (19-20%) respecto al grupo de la warfarina (15%). También se produjeron más infartos de miocardio (aproximadamente un 0,2% más por año).

## 5. CONCLUSIONES

1. La utilización de dabigatrán ha sido adecuada para la mayoría de los pacientes.
2. Sólo en el 10,87% se ha utilizado en indicaciones no recogidas en ficha técnica.
3. El 65,22% de las prescripciones se adaptaron a las recomendaciones recogidas en el protocolo de utilización en el hospital.
4. El 24,64% de los pacientes presentó efectos adversos, siendo el más frecuente la aparición de sangrado.

## 6. REFERENCIAS

1. Altimiras, J., Bautista, J., & Puigventós, F. (1992). Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos. En Bonal, J., Dominguez-Gil, A., Gamundi, M., Napal, V., & Valverde, E (Eds.). Farmacia Hospitalaria, Tomo I. Capítulo 2.9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
2. Arnau, J. M., & Vallano, A. (2000). Estudio de Utilización de Medicamentos. Medicamentos y Salud, 2, 78-82.
3. Trujillo, T. C. (2010). Emerging anticoagulants for venous thromboembolism prevention. Am J Health-Syst Pharm, 67 (suppl 6), S17-25.
4. Ordovás, J. P. (2009). Dabigatran y rivaroxaban, nuevos anticoagulantes orales para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Farm Hosp, 33(3), 123-124.
5. Ma, T. K. W. (2011). Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. Pharmacol Ther, 129(2), 185-194.
6. Ordovás, J. P., Climent, E., Jover A., & Valero I. (2009) Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. Farm Hosp, 33(3), 125-133.
7. Geerts, W. H., Berqvist, D., & Pineo, G. T. (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest, 133 (6 suppl), 381S-453S.
8. Geerts, W. H., Heit, J. A., Clagett, G. P., Pineo, C. F., Colwell, C. W., & Anderson, Jr F. A. (2001). Prevention of venous thromboembolism. Chest, 119, (1 Suppl), 132S-175S.

9. Granero, J. (2007). Guía de profilaxis tromboembólica en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Grupo de Estudio del Tromboembolismo de la SECOT. Madrid.
10. Baser, O., Supina, D., Sengupta, N., Wang, L., Kwong, L. (2010). Impact of postoperative venous thromboembolism on Medicare recipients undergoing total hip replacement or total knee replacement surgery. *Am J Health-Syst Pharm*, 67, 1438-1445.
11. Ficha Técnica Pradaxa®. Medicamentos Autorizados en España (Uso humano). Web site: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
12. Eriksson B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N., Kurth, A. A., Niek van Dijk, C., Frostick, S. P., Kalebo, P., Christiansen, A. V., Hantel, S., Hettiarachchi, R., Schnee, J., Buller, H. R., & RE-MODEL Study Group. (2007). Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 5, 2178–2185.
13. Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N., Kurth, A. A., Niek van Dijk, C., Frostick, S. P. & RENOVATE Study Group. (2007). Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RENOVA-TE). *Lancet*, 370, 949–956.
14. Lotke, P. A., & Lonner, J. H. (2005). Deep venous thrombosis prophylaxis: better living through chemistry-in opposition. *J Arthroplasty*, 20, 15-17.
15. Schulman, S., & Kearon, C. (2005). Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 3, 692-694.
16. Stangier, J., Rathgen, K., Stähle, H., Gansser, D., & Roth, W. (2007). The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 64, 292–303.
17. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. (abril 2011). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Web site: <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/home.aspx?accesoExterno=si&tipo=noticia&id=269>
18. CHMP Assessment Report for Pradaxa. European Medicines Agency (EMA). Ref: EMA/CHMP/304146/2011. Summary of opinion (post-authorisation) (April 2011) Web site: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500105283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf)
19. Connolly, S., Ezekowitz, M. D., & Yusuf, S. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361, 1139-1151.

## NOTA DEL EDITOR

Este trabajo obtuvo el Premio CINFA en el concurso científico 2011 de la Real Academia Nacional de Farmacia.

**ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

<b>NºPACIENTE</b>	
<b>EDAD</b>	
<b>SEXO</b>	
<b>GFH/UE</b>	

<b>DIAGNÓSTICO</b>	
<b>ANTECEDENTES</b>	
<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>	

<b>FÁRMACO</b>	
<b>PREVIO (S/N)</b>	
<b>INDICACIÓN</b>	
<b>INDICACIÓN FUERA FT (S/N)</b>	
<b>PAUTA</b>	
<b>PAUTA AJUSTADA (S/N)</b>	
<b>MOTIVO AJUSTE</b>	
<b>DURACIÓN TRATAMIENTO</b>	
<b>DURACIÓN TRATAMIENTO FUERA FT (S/N)</b>	
<b>CONTRAINDICACIÓN (S/N)</b>	
<b>INTERACCIONES</b>	
<b>TRATAMIENTO AL ALTA CON DABIGATRAN</b>	

<b>OBSERVACIONES</b>	
----------------------	--

<b>SERVICIO PRESCRIPTOR</b>	
<b>INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA (S/N)</b>	

<b>OTROS FÁRMACOS</b>					
<b>INDICACIÓN</b>					
<b>PAUTA</b>					

<b>PARÁMETROS ANALÍTICOS</b>	
<b>CREATININA</b>	
<b>INR</b>	
<b>ALT/AST</b>	
<b>Hb</b>	