



Guía de uso de dabigatrán etexilato (Pradaxa®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo

Autores (por orden alfabético): Karmele Arribalzaga Juaristi¹, Susana Asenjo Correa², Jesús María Cesar Pérez³, Pilar Llamas Sillero⁴, Francis Oña Compán⁵, Ana María Rodríguez Huerta⁶, Rosa Vidal Laso⁴

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Hospital Universitario Clínico San Carlos;

³Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Hospitales Universitarios Fundación Jiménez Díaz, Rey Juan Carlos y Hospital Infanta Elena;

⁵Hospital Universitario de Getafe; ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Indicación	4
3. Contraindicaciones	4
4. Situaciones en las que no se recomienda la utilización de dabigatrán etexilato	4
5. Pacientes en los que se desaconseja el uso de dabigatrán etexilato y, por lo tanto, se aconseja el uso preferente de otros antitrombóticos	5
6. Posología y forma de administración	6
7. Control de laboratorio	7
8. Manejo perioperatorio de los pacientes tratados con dabigatrán etexilato	9
9. Paso de dabigatrán etexilato a otros anticoagulantes y viceversa	12
10. Manejo de la hemorragia por dabigatrán etexilato	13
11. Manejo de la sobredosis de dabigatrán etexilato sin sangrado	17
12. Manejo del ictus y el embolismo sistémico en pacientes diagnosticados de FA no valvular que están en tratamiento con dabigatrán etexilato	17
13. Instrucciones de la Comunidad de Madrid sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular de riesgo	22
Anexos	
Anexo 1: Diagrama de flujo sobre el uso de dabigatrán etexilato en FA..	24
Anexo 2: Sistemas de puntuación. Escalas CHADS ₂ , CHADS ₂ VASc y HAS-BLED.....	25
Anexo 3: Formulario para el visado de dabigatrán etexilato	26
Bibliografía	27

1. INTRODUCCIÓN

Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica (ETE), así como en el tratamiento de los eventos trombóticos agudos. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en inhibir el proceso de la coagulación, no significa que no tengan sus limitaciones.

Las investigaciones actuales en el campo de los antitrombóticos se han centrado en buscar el anticoagulante ideal que supere algunos de los inconvenientes de los disponibles actualmente. Así se ha desarrollado una nueva generación de fármacos de administración oral a dosis fija, que no precisan controles de laboratorio y que presentan escasa interacción con otros medicamentos y con alimentos.

Entre la nueva generación de fármacos contamos con el dabigatrán etexilato (DE), profármaco del dabigatrán, un inhibidor directo y reversible de la trombina. Se administra por vía oral, con un inicio rápido de acción, proporcionando un efecto anticoagulante uniforme sin necesidad de controles de laboratorio.

Tras demostrar no inferioridad respecto a la heparina y un aceptable rango de seguridad en los estudios Remodel y Renovate, el DE fue aprobado por la FDA y posteriormente en Europa para la profilaxis primaria en cirugía ortopédica de recambio de cadera y rodilla. El estudio RE-LY evaluó la profilaxis de la ETE en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y alto riesgo de ictus, demostrando que dabigatrán reduce significativamente la incidencia de ictus trombóticos y hemorrágicos comparado con warfarina, con similar riesgo hemorrágico grave. Dabigatran fue evaluado en el estudio RE-LY a dosis de 110 mgrs/12h y a dosis de 150 mg/12h, encontrando que la dosis baja de dabigatrán presenta una tasa de ictus similar al tratamiento con warfarina con significativa reducción de sangrado, sin demostrar toxicidad importante, mientras que la dosis alta reducía significativamente la tasa de ictus respecto a warfarina, con un riesgo de sangrado y de otros efectos adversos, similar.

Aunque la eficacia en FA no valvular ha sido demostrada en diferentes estudios, existen una serie de cuestiones a tener en cuenta antes de indicar el tratamiento con estos nuevos fármacos. Debido a que se emplean en pacientes de edad avanzada con numerosas comorbilidades y la mayoría polimedicados, es importante considerar las variaciones que otras patologías como, por ejemplo, la insuficiencia renal y la patología gastroesofágica pueden provocar sobre la farmacocinética y farmacodinámica de estos nuevos medicamentos.

Por eso, desde la AMHH se ha valorado la necesidad de realizar un documento consenso acerca de la indicación del DE, el control y seguimiento de estos pacientes, y sobre la conducta a seguir ante los problemas hemorrágicos o la cirugía urgente o programada en los pacientes sometidos a este tratamiento.

Por el momento, dos de los nuevos anticoagulantes, DE y rivaroxaban, han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la prevención de los eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

2. INDICACIÓN

Según la ficha técnica, el dabigatrán etexilato (DE) está indicado en la **prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo:**

- Antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico.
- Fracción de eyección VI < 40%
- Insuficiencia cardiaca \geq grado 2 NYHA
- Edad \geq 75 años
- Edad \geq 65 años si se asocia una de las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía isquémica.

Otras situaciones:

- **Cardioversión:** se puede usar DE antes, durante y después de la cardioversión eléctrica

3. CONTRAINDICACIONES

Según la ficha técnica las contraindicaciones del DE son:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia renal (IR) grave: aclaramiento de creatinina (ACr) <30 ml/min.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones o entidades que impliquen un riesgo significativo de hemorragia grave tales como ulcus gastrointestinal activo o reciente, neoplasia con riesgo hemorrágico, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, presencia o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales graves.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, derivados de la heparina (fondaparinux...), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán...) salvo en terapias puente.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus.

4. SITUACIONES EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA UTILIZACIÓN DE DABIGATRÁN ETEXILATO

Según la ficha técnica existen situaciones en las que no se recomienda la utilización de DE, bien por falta de datos sobre su seguridad y eficacia, bien por aumento significativo de la exposición al fármaco. Estas situaciones son:

- Pacientes con FA que tengan enfermedad valvular cardíaca o prótesis valvulares.
- Pacientes menores de 18 años.
- Embarazo o lactancia.
- Incapacidad para tratamiento vía oral. Los pacientes tienen que poder tragar las cápsulas enteras.
- Pacientes con elevación de enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa del HIV (ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir).
- Tratamiento concomitante con inductores de la glicoproteína-P (gp-P) (rifampicina, carbamazepina, fenitoína o la hierba de San Juan).
- Tratamiento concomitante con posaconazol o dronaderona.

5. PACIENTES EN LOS QUE SE DESACONSEJA EL USO DE DABIGATRÁN ETEXILATO Y, POR LO TANTO, SE ACONSEJA EL USO PREFERENTE DE OTROS ANTITROMBOTICOS

Parece lógico desaconsejar el uso del fármaco en aquellos grupos de pacientes en los que hay información insuficiente sobre su seguridad o en los que es previsible un aumento de la exposición al fármaco y por lo tanto del riesgo hemorrágico.

No obstante, de forma individualizada y tras la valoración del riesgo/beneficio se puede utilizar el fármaco en algunos de estos pacientes con vigilancia clínica y valorando la posibilidad de reducción de dosis.

- **Pacientes con riesgo hemorrágico elevado:**

Se desaconseja el uso de DE en pacientes que **sumen** factores de riesgo hemorrágico (**Tabla 1**). Así, por ejemplo, no se recomienda su uso en pacientes >80 años si se añade cualquier otro factor de riesgo hemorrágico.

Siempre que se utilice el DE en pacientes con algún factor de riesgo hemorrágico se recomienda una estrecha vigilancia de signos de hemorragia.

Tabla 1: Factores que pueden incrementar el riesgo hemorrágico en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato (Ver también contraindicaciones)
Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos: <ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán: <p>Mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IR moderada (ACr 30-50 ml/min) • Uso concomitante de inhibidores de la gp-P (amiodarona, quinidina, verapamilo, claritromicina) <p>Menor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso <50 Kg

Interacciones farmacodinámicas:

- AAS
- Clopidogrel
- AINES
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina
- Otros fármacos que alteren la hemostasia

Enfermedades o procesos con especial riesgo hemorrágico:

- Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos
- Trombocitopenias o defectos funcionales plaquetarios
- Endocarditis bacteriana
- Esofagitis, gastritis o reflujo gastrointestinal
- Antecedentes de hemorragia severa

Por el momento, no se ha validado para dabigatrán ningún sistema de puntuación o escala de riesgo hemorrágico que permita dar recomendaciones de ajuste de dosis en función del riesgo hemorrágico, por lo que debe prevalecer el criterio médico tras una evaluación individualizada

- **Pacientes tratados con antiagregantes:**
 - Se aconseja precaución en pacientes antiagregados con AAS (siempre a dosis ≤ 100 mg/día) o clopidogrel.
 - Se desaconseja el uso de DE en pacientes que reciben doble antiagregación (clopidogrel y AAS) u otros antiagregantes como ticlopidina, antagonistas del receptor GpIIb/IIIa, prasugrel, ticagrelor, sulfpirazona.
- Se desaconseja el uso de DE en pacientes con **antecedentes de sangrado gastrointestinal o dispepsia recurrentes.**
- No hay datos concluyentes sobre el uso de DE en pacientes con **pesos extremos** (>120 Kg o <50 Kg).
- Se desaconseja el uso de DE en pacientes con antecedente de **mal cumplimiento de tratamientos.**
- En pacientes **con buen control de INR** (tiempo en rango terapéutico $>60\%$) es cuestionable el cambio a DE.

6. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la dosis de DE para esta indicación es:

- **110 mg/12h/VO** si:
 - Edad ≥ 80 años
 - Cualquier edad y uso concomitante de verapamilo. En esta situación, dabigatrán y verapamilo deben tomarse a la vez

- En los siguientes grupos de pacientes se debe **escoger entre 150 mg/12h/VO o 110 mg/12h/VO** tras realizar una valoración individualizada del riesgo tromboembólico frente al riesgo hemorrágico (**Tabla 1**):
 - 75-80 años
 - Insuficiencia renal moderada (ACr 30-49ml/min)
 - Gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico
 - Otros pacientes con aumento del riesgo hemorrágico

Se escogerá 110 mg/12h/VO cuando el riesgo tromboembólico sea bajo y el riesgo hemorrágico, alto.

- **150 mg/12h/VO** si:
 - <75 años sin ninguno de los supuestos anteriores
- **Uso concomitante de amiodarona o quinidina:** no es necesario el ajuste de dosis si no hay riesgo hemorrágico elevado

Forma de administración:

- Las cápsulas de Pradaxa® deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.
- No deben masticarse.
- Debe advertirse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar, y que no extraigan la cápsula del envase hasta el momento de la toma.
- **Dosis olvidada:** se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán hasta 6 horas antes de la próxima dosis. A partir de 6 horas, se debe omitir la dosis olvidada.

7. CONTROL DE LABORATORIO

Los nuevos anticoagulantes orales aventajan a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en que no necesitan monitorización de laboratorio. No obstante, los pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes, también precisarán estudios de coagulación si les sobreviene una complicación hemorrágica o trombótica, o requieren cirugía urgente o programada.

En general, ninguna de las pruebas habituales de laboratorio está diseñada para valorar el nivel de anticoagulación de un paciente bajo tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.

Aunque existen pruebas que permiten cuantificar los niveles plasmáticos de estos fármacos, por el momento, son técnicas costosas y no disponibles ampliamente.

Además, no existe todavía la suficiente experiencia que permita establecer una relación entre el grado de prolongación de las pruebas de laboratorio, o incluso entre

la cantidad de fármaco en plasma, y la tendencia hemorrágica de un paciente o el umbral de seguridad para abordar un procedimiento invasivo. Esta incertidumbre es especialmente relevante por el hecho de no existir un antídoto para ninguno de estos nuevos fármacos.

El DE es un profármaco que se metaboliza rápidamente a su forma activa, dabigatrán, un inhibidor directo y específico de la trombina. El dabigatrán alcanza el **pico máximo en sangre a las 2-3 h** y tiene una vida media que, dependiendo de la función renal, puede variar entre 11 h y 35 h. Las pruebas de coagulación se alteran siguiendo esta cinética, aunque con diferente intensidad y linealidad:

- **Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa):** este tiempo es muy impreciso para establecer la intensidad de anticoagulación en un momento dado de un paciente tratado con DE. Además, es importante tener en cuenta que el grado de prolongación del TTPa de una misma muestra puede variar dependiendo del reactivo utilizado.

Con dosis terapéuticas de DE, en general, el TTPa puede llegar a prolongarse hasta dos o tres veces el control en el pico de máxima concentración plasmática (200 ng/ml), perdiendo linealidad a concentraciones mayores. Doce horas después de la administración de DE, el TTPa suele estar prolongado 1,5 veces el control.

Un TTPa prolongado en un paciente tratado con DE sugerirá la presencia de niveles terapéuticos del fármaco en plasma; sin embargo, no hay que olvidar otras posibles causas de TTPa prolongado: heparina, anticoagulante lúpico o defectos en la vía intrínseca.

Un TTPa normal sugiere razonablemente que la presencia de dabigatrán en plasma es mínima.

- **Tiempo de Protrombina (TP):** es una prueba muy poco sensible al dabigatrán, por lo tanto, no adecuada para valorar su presencia en plasma.
- **Tiempo de Ecarina (TE):** está basado en un activador obtenido de serpiente que transforma la protrombina en meizotrombina, un precursor lábil de trombina. Ambos compuestos son inhibidos por dabigatrán, prolongando el tiempo de coagulación. Existe una correlación lineal entre la prolongación del TE y la concentración de dabigatrán de la muestra. No es influenciado por heparina, siendo probablemente el ensayo más preciso para la detección de dabigatrán, pero es costoso y no está disponible en muchos laboratorios.
- **Tiempo de Trombina (TT) y TT diluido (TTd):** el TT es especialmente sensible al dabigatrán y es una prueba habitual en los laboratorios. El principal problema es que puede alargarse hasta 20 veces el tiempo control, lo que supone >400 segundos, por lo que se pierde operatividad y precisión en la correlación con los niveles plasmáticos de dabigatrán.

Un **TT normal descarta la presencia de DE** en plasma. Un **TT prolongado junto a un TTPa normal indica niveles mínimos del fármaco.**

El TT ha sido optimizado preparando una mezcla de plasma problema diluido con plasma normal antes de la adición de trombina humana (TTd o Hemoclot®). Esto resulta en rangos de tiempo más cortos (30 a 70 segundos) que permiten una detección con correlación lineal de niveles de dabigatrán entre 50 y 300 ng/ml. Por el momento, la prueba comercial no está disponible.

8. MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON DABIGATRÁN ETEXILATO

Los pacientes tratados con DE que se deban someter a cirugía y/o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, **las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de DE.**

Es importante programar con anticipación las cirugías y/o procedimientos invasivos, pues no hay tratamiento disponible para revertir el dabigatrán.

8.1. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO NO URGENTE

Preoperatorio.-

- **El momento de la suspensión del DE depende de la función renal del paciente y del riesgo hemorrágico de la intervención (Tabla 2).** La función renal debe ser verificada en el momento de la programación del procedimiento invasivo.

En función del riesgo hemorrágico de la intervención, podemos clasificar cada procedimiento en:

➤ **Procedimientos invasivos con mínimo riesgo hemorrágico.**

Probablemente, en **procedimientos menores** no es necesario interrumpir el tratamiento con DE o puede ser suficiente con suspender una dosis. El procedimiento se realizaría a las 12 horas de la última dosis o a las 24 horas de la última dosis si se omite una toma. A esta categoría pertenecen:

- Extracción dental no complicada (1 molar o 1-2 dientes), endodoncias, limpieza bucal, frenulectomía, obturaciones (empastes)
- Drenaje de abscesos en zonas poco vascularizadas...

➤ **Procedimientos invasivos con alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor y procedimientos invasivos/cirugías de riesgo estándar de sangrado.**

En estos casos se suspenderá la anticoagulación con DE.

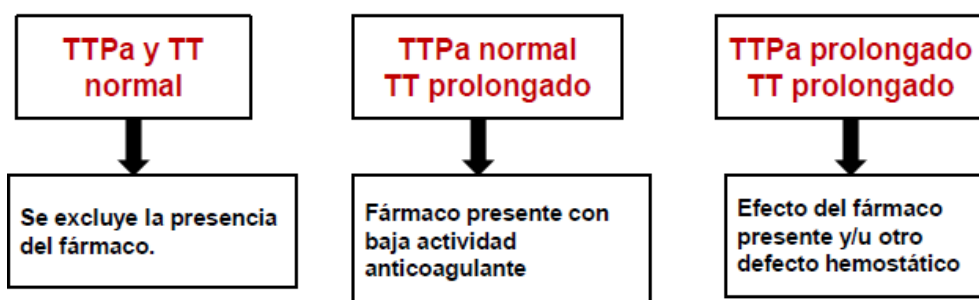
Tabla 2. Pauta de suspensión del dabigatrán etexilato antes de cirugía y/o procedimientos invasivos:

Función renal (ACr en ml/min)	Vida media del dabigatran (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de una cirugía programada	
		Riesgo estándar de hemorragia	Alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor
> 80	13 (11-22)	24 h antes	2 días antes
> 50 a ≤ 80	15 (12-34)	1 - 2 días antes	2 – 3 días antes
> 30 a ≤ 50	18 (13-23)	2 - 3 días antes (> 48h)	4 días antes
≤ 30	27 (22-35)	2 - 5 días antes	Más de 5 días

- Si hay riesgo de trombosis y no se conoce la fecha exacta de la intervención considerar la terapia anticoagulante puente con heparina (ver Apartado 9.1).
- En todos los casos, realizar un estudio de coagulación y si es posible con Tiempo de Trombina (TT) antes de la cirugía y/o procedimiento invasivo (Figura 1). Si el TTPa preoperatorio está prolongado, se debe retrasar la intervención hasta la eliminación del fármaco. Si el TTPa es normal y el TT continua prolongado podría realizarse la intervención, excepto las cirugías de alto riesgo hemorrágico, en las que debería asegurarse que tanto el TTPa como el TT fuesen normales.

Figura 1.- Pruebas para valorar el efecto anticoagulante del dabigatrán:

Indicar siempre la última dosis de dabigatrán en el momento de solicitar los test



Postoperatorio.-

El momento adecuado para reiniciar el DE post-cirugía vendrá determinado por el riesgo hemorrágico de la intervención, la urgencia de reiniciar la tromboprofilaxis y el estado hemostático del paciente (Tabla 3).

No existen evidencias ni guías clínicas en la literatura que demuestren que una determinada técnica tiene más riesgo hemorrágico que otra, sino que en cada hospital y por consenso de expertos se maneja una clasificación distinta.

- **Pacientes post-quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado** (intervenciones ambulatorias de bajo riesgo hemorrágico), y con una hemostasia satisfactoria y estable:
 - Aunque no hay recogida experiencia, el DE podría reanudarse a su dosis habitual a partir de las 8 horas del procedimiento. Al día siguiente de la cirugía reanudará su pauta habitual cada 12 horas.
- **Pacientes post-quirúrgicos con moderado y alto riesgo de sangrado** (intervenciones de moderado y alto riesgo hemorrágico), o en los que persiste sangrado por los drenajes o la herida quirúrgica:
 - Debe retrasarse el reinicio de DE. Si la tromboprofilaxis se considera necesaria, se puede utilizar un anticoagulante alternativo reversible (anticoagulación puente). Se reiniciará el tratamiento con DE cuando se alcance una hemostasia completa (ver **Apartado 9.1**, “Paso de anticoagulantes parenterales a dabigatrán”).
- **Se debe consensuar con los facultativos implicados el manejo de los pacientes en situación de mayor riesgo hemorrágico y/o trombótico.**

Tabla 3. Reinicio del dabigatrán etexilato después de cirugía o procedimientos invasivos:
<p><u>Procedimientos ambulatorios de bajo riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥8 horas después de la cirugía, reiniciar dabigatrán a su dosis habitual. • Al día siguiente de la cirugía reanudará su pauta habitual cada 12 horas. <p><u>Procedimientos de moderado riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HBPM a dosis profilácticas a las 8-12 horas después de la cirugía. • Iniciar a las 48 h del procedimiento o cuando la hemostasia este asegurada, dabigatrán con su pauta habitual, y suspender la HBPM. • Comenzar con dabigatrán 0 a 2 horas antes de la hora que iba a ser administrada la HBPM. <p><u>Procedimientos de alto riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HBPM a dosis profilácticas a las 8-12 horas después de la cirugía. • Iniciar a las 72 h del procedimiento, o cuando la hemostasia esté asegurada, dabigatrán a su pauta habitual, y suspender la HBPM. • Comenzar con dabigatrán 0 a 2 horas antes de la hora que iba a ser administrada la HBPM. <p>NOTA: Si no se puede reiniciar dabigatrán, valorar en pacientes con alto riesgo trombótico heparina a dosis terapéuticas.</p>

8.2. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO URGENTE

- **Si es necesaria una intervención urgente**, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con DE. Lo ideal es retrasar la cirugía o procedimiento invasivo, siempre que sea posible, hasta que las pruebas de coagulación sean normales si estaban alteradas o hasta pasadas al menos 12h desde la última dosis de DE.

- **Es preciso realizar un estudio de coagulación** que incluya, si es posible, el TT.
- **Si el TTPa es normal** se puede realizar la intervención urgente.
- **Si el ratio de TTPa es >2** y no es posible retrasar una intervención/procedimiento de alto riesgo hemorrágico, podría valorarse el uso de los agentes hemostáticos generales como el factor VIIa recombinante (NovoSeven®) a dosis de 90-100 µg/Kg o los concentrados de complejo protrombínico no activado (Prothromplex®, Beriplex®) a dosis de 25-50 UI/kg, administrados en bolo inmediatamente antes de la cirugía y durante la misma si se presenta hemorragia significativa. Hay que subrayar que estas recomendaciones están basadas en datos no clínicos y en estudios en voluntarios sanos con resultados analíticos contradictorios.

8.3. ANESTESIA ESPINAL / ANESTESIA EPIDURAL / PUNCIÓN LUMBAR

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática normal. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales.

Una vez suspendido el DE previo a una cirugía programada, si el estudio de coagulación, incluido el tiempo de trombina (TT), es normal es muy probable que no haya riesgo hemorrágico para la anestesia epidural. Sin embargo, no disponemos de evidencias para recomendar el uso de catéteres epidurales en pacientes en los que no se haya normalizado el TT aun a pesar de que el resto del estudio de coagulación sea normal.

Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

9. PASO DE DABIGATRÁN ETEXILATO A OTROS ANTICOAGULANTES Y VICEVERSA

9.1. PASO DE DABIGATRÁN ETEXILATO A ANTICOAGULANTES PARENTERALES Y VICEVERSA

- Se debe **esperar 12 h desde la última dosis de DE** antes de iniciar el tratamiento con un anticoagulante parenteral.
- Se debe comenzar con DE de 0 a 2 h antes del momento programado para la administración de HBPM.
- Se debe comenzar con DE en el momento de suspender la heparina no fraccionada intravenosa continua

9.2. PASO DE DABIGATRÁN ETEXILATO A AVK Y VICEVERSA

- **Paso de DE a AVK (acenocumarol / warfarina):** iniciar el tratamiento con AVK según el ACr:
 - ACr >50 ml/min: iniciar el AVK tres días antes de suspender DE.
 - ACr 31-50 ml/min: iniciar el AVK dos días antes de suspender DE.

Debido a que dabigatrán puede contribuir a una prolongación del tiempo de protrombina, el INR que mejor refleja el efecto de los AVK es el obtenido a las 48 horas de suspenderlos.
- **Paso de AVK a DE:** suspender el AVK y comenzar con DE cuando el INR esté por debajo de 2,0.

10. MANEJO DE LA HEMORRAGIA POR DABIGATRÁN ETEXILATO

10.1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia es el principal efecto adverso de los anticoagulantes y se asocia a un aumento de la mortalidad.

La anticoagulación siempre conlleva riesgo de sangrado. Este riesgo puede verse incrementado en situaciones como la sobredosis, patologías o tratamientos concomitantes que aumentan la exposición al fármaco, alteraciones de la hemostasia o la realización urgente de un procedimiento invasivo/cirugía.

En la actualidad no hay ningún agente específico que revierta el efecto anticoagulante del dabigatrán. La vitamina K o la transfusión de plasma no modifican el efecto anticoagulante del dabigatran.

En modelos animales, se ha demostrado que la administración de factor VIIa recombinante (NovoSeven®) o de concentrados de complejo protrombínico activado (FEIBA®) o no activado (Prothromplex®, Beriplex®, Octoplex®) reduce la hemorragia inducida por altas dosis de dabigatran.

En la práctica clínica, **no se dispone actualmente de técnicas que cuantifiquen el nivel de estos fármacos en sangre.** Las pruebas tradicionales de coagulación, **TTPa y TT**, se pueden utilizar para **valorar cualitativamente la presencia del dabigatrán.** Ninguna de estas pruebas ha sido validada para medir cuantitativamente este anticoagulante.

El DE es una **molécula lipófila que puede ser adsorbida por el carbón activado.** Estudios *in vitro* han demostrado que el uso de carbón activado reduce su absorción y evita la posible intoxicación por sobredosis.

El dabigatrán es dializable debido a su relativa baja unión a proteínas del plasma (~35%). La hemodiálisis podría ser eficaz para acelerar la eliminación de dabigatrán del plasma, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, aunque no se dispone de experiencia clínica que demuestre la utilidad de esta actuación.

Se dispone de muy poca información sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas por los nuevos anticoagulantes orales y el papel que podrían jugar los hemoderivados y otros agentes hemostáticos en esta situación.

10.2. CLASIFICACION DE LA HEMORRAGÍA

En la práctica clínica cuando se evalúa en tiempo real la intensidad de una hemorragia para decidir una actitud terapéutica, consideramos:

- **Hemorragia mayor potencialmente mortal:** hemorragia intracraneal sintomática, reducción de Hb ≥ 50 g/L, o transfusión de ≥ 4 unidades de sangre, hipotensión que requiere inotrópicos o sangrado que requiere intervención quirúrgica.
- **Hemorragia mayor moderada a severa:** reducción de la Hb ≥ 20 g/L, o transfusión de ≥ 2 unidades de sangre, o sangrado sintomático en un órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica).
- **Hemorragia menor o leve:** la que no cumple los criterios de hemorragia mayor: hemorragia petequial, cutánea, mucosa, retiniana sin afectación de la visión.

10.3. DETECCIÓN IN VITRO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL DABIGATRÁN

- En todos los casos de hemorragia **debe solicitarse** un estudio de coagulación basal para valorar la presencia y el nivel de dabigatrán en plasma (**Figura 1**). En caso de prolongación de los tiempos de coagulación no debemos olvidar otras posibles causas como el fracaso hepático, la coagulopatía de consumo, otros anticoagulantes e inhibidores circulantes.
- Deben repetirse las pruebas de coagulación en función de la evolución del paciente.

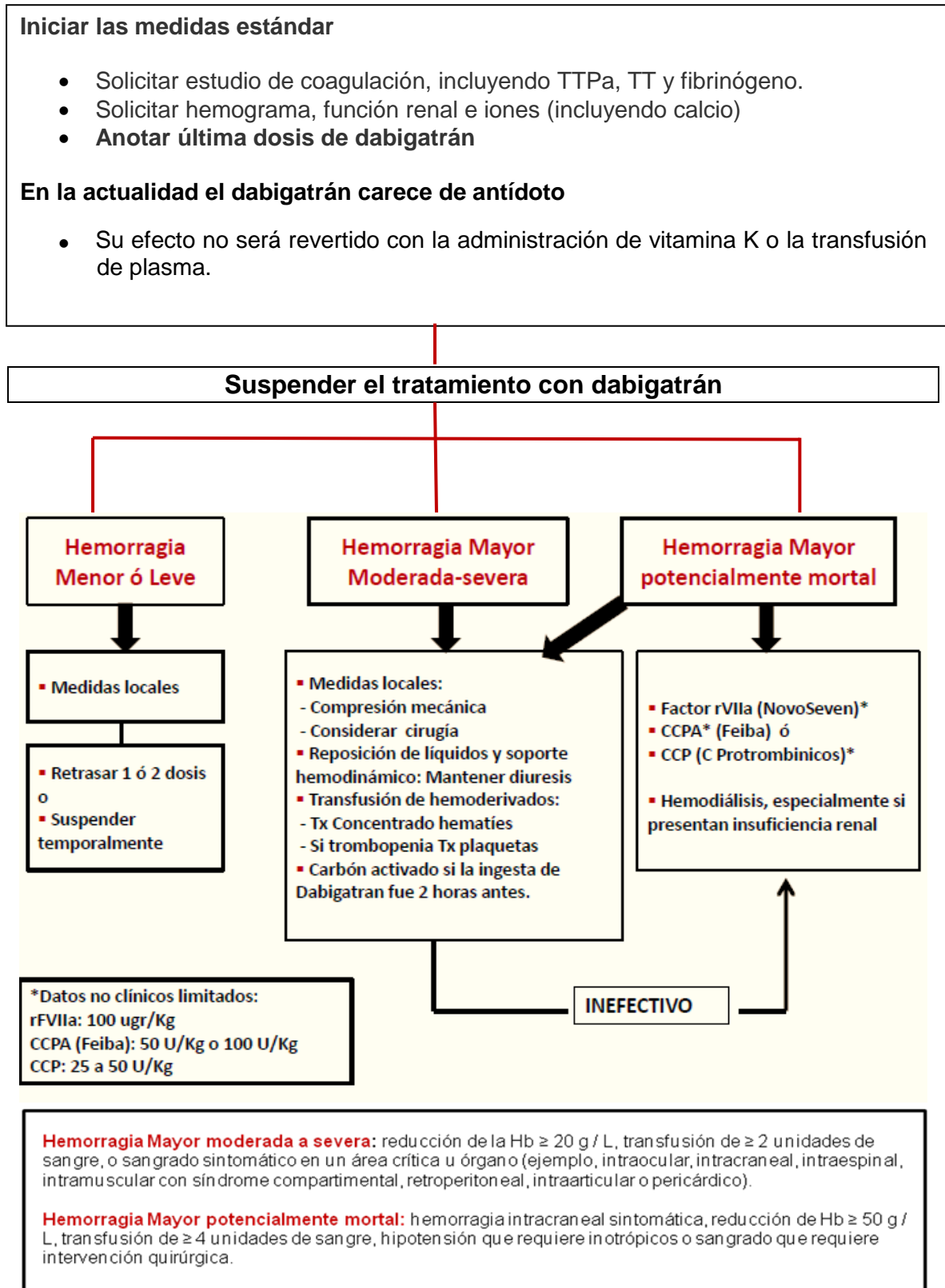
10.4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS POR DABIGATRÁN

- El manejo de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes en tratamiento con DE debe ser individualizado de acuerdo con la severidad y la localización de la hemorragia (**Figura 2**).
- **El tratamiento anticoagulante deber ser interrumpido y el origen del sangrado investigado.**
- En las **hemorragias menores o leves** puede ser suficiente aplicar medidas hemostáticas locales, suprimir una o dos dosis del anticoagulante o interrumpir temporalmente el tratamiento si se considera conveniente.

La vida media del dabigatrán puede estar prolongada en el contexto de una insuficiencia renal imprevista lo que podría agravar la hemorragia.

- En las **hemorragias mayores moderadas-severas**:
 - es fundamental instaurar un tratamiento sintomático adecuado mediante compresión mecánica, reposición de líquidos, soporte hemodinámico y transfusión de concentrados de hemáties o hemostasia quirúrgica, según necesidades.
 - mantener una diuresis adecuada favorece la eliminación renal del fármaco
 - no se debe transfundir plasma salvo que se asocie coagulopatía dilucional, coagulopatía por consumo o insuficiencia hepática. La transfusión inapropiada puede retrasar otros tratamientos necesarios y producir una expectación “no razonable de eficacia”.
 - se debe considerar la transfusión de concentrados de plaquetas en caso de trombopenia ($<70.000/mm^3$) o si el paciente sigue tratamiento con antiagregantes plaquetarios.
 - en hemorragias mucosas se debe considerar la administración de antifibrinolíticos: ácido tranexámico oral ó IV.
 - si la ingesta de DE ha sido en las dos últimas horas, la administración de una suspensión de carbón activado puede ser eficaz.
- **Si todas las medidas anteriores no controlan el sangrado** se debe considerar la administración de concentrados de complejo protrombínico o de factor VIIa recombinante. Esta recomendación está basada en datos no clínicos y en estudios en voluntarios sanos con resultados analíticos contradictorios. Las dosis que se sugieren son:
 - factor VIIa recombinante (NovoSeven®): 90-100 $\mu g/Kg$; se puede repetir a las 2-3 horas si es necesario
 - concentrado de complejo protrombínico no activado (CCP) (Beriplex®, Prothromplex®, Octoplex®): 25-50 U/Kg.
 - concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA) (FEIBA®): 50-100 U/Kg
- **La hemodiálisis** podría ser eficaz para acelerar la eliminación de dabigatrán del plasma, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, aunque no se dispone de experiencia clínica que demuestre la utilidad de esta actuación
- En **hemorragias mayores potencialmente mortales**, se seguirán las pautas anteriormente descritas y se debe considerar la administración inmediata de factor VIIa recombinante (Novoseven®) o concentrados de complejo protrombínico.

Figura 2. Manejo de la hemorragia en los pacientes en tratamiento con dabigatrán



11. MANEJO DE LA SOBREDOSIS DE DABIGATRÁN ETEXILATO SIN SANGRADO

Las dosis de DE superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sobredosis se mantendrá una **vigilancia clínica** estrecha en busca de signos de sangrado, **especialmente si se combinan factores que aumentan el riesgo de hemorragia (Tabla 1)**.

Se realizarán estudios de coagulación periódicamente en función de la evolución.

En estudios in vitro se ha observado que DE es adsorbido con el empleo de carbón activado. Si la ingesta masiva del fármaco se ha producido en las últimas 2 h la administración de una suspensión de carbón activado puede ser eficaz.

Transcurrido más tiempo desde la ingesta, podría considerarse la hemodiálisis especialmente en pacientes con insuficiencia renal, aunque no se dispone de experiencia clínica que demuestre la utilidad de esta actuación. Se ha sugerido también la hemoperfusión con filtro de carbón, pero no se ha evaluado clínicamente.

12. MANEJO DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FA NO VALVULAR QUE ESTÁN EN TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN ETEXILATO

No existen guías ni recomendaciones de consenso sobre el manejo del ictus o del embolismo sistémico en el seno de tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales. Basados en la escasa bibliografía disponible, a continuación se exponen una serie de conclusiones y sugerencias.

12.1. MANEJO DEL ICTUS ISQUÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON DABIGATRÁN ETEXILATO

El ictus es una complicación grave que puede darse en los pacientes en tratamiento anticoagulante por una fibrilación auricular. Es una situación asociada a una alta morbilidad que puede comprometer la vida del paciente, por lo que debe ser tratada de manera urgente en una unidad especializada.

En los pacientes con alta sospecha de ictus que estén en tratamiento con DE, se debe interrumpir la medicación anticoagulante cuanto antes. Se adoptarán medidas de soporte y se realizará una prueba de imagen – TC o RMN – lo antes posible para conocer si el ictus es isquémico o hemorrágico.

En estos pacientes, es muy importante conocer la intensidad de la anticoagulación en el momento del diagnóstico del ictus (**Figura 1**).

En el **ictus isquémico agudo** de menos de 4,5 horas de evolución, la reperusión con activador tisular del plasminógeno intravenoso (r-tPA i.v.) ha demostrado ser un tratamiento eficaz, aprobado por la FDA y la EMA con un nivel de

recomendación y evidencia IA. En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante es controvertido el r-tPA i.v ya que pueden surgir complicaciones hemorrágicas fatales y de hecho algunas de las guías disponibles lo contemplan como una contraindicación. Por consenso internacional se contraindica esta terapia en pacientes en tratamiento previo con AVK con INR $\geq 1,7$. Con los nuevos fármacos no hay consenso ya que no existe experiencia en su uso. La escasa bibliografía disponible al respecto recoge casos aislados de pacientes tratados con DE en los que se realiza con éxito el tratamiento trombolítico sistémico en dos casos y es fatal a expensas de hemorragia intracraneal en otro; en este último, el tiempo transcurrido desde la última dosis de dabigatrán hasta la realización de la trombolisis era de tan solo 6 horas.

Actitud terapéutica ante un paciente tratado con DE que presenta un ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución (Figura 4):

a) Pacientes candidatos a tratamiento de reperfusión (perfil favorable y bajo riesgo hemorrágico)

- Antes de plantearse r-tPA i.v se considerará reperfusión mecánica. Esta tiene dos inconvenientes: no siempre está accesible y debe realizarse en ausencia de actividad anticoagulante. A día de hoy, no existe la posibilidad de revertir el efecto de dabigatran y **se desaconseja** la administración de agentes hemostáticos generales – factor VIIa recombinante y concentrados de complejo protrombínico – dado su potencial trombogénico.
- Si no hay posibilidad de recanalización mecánica, se podría plantear el tratamiento con r-tPA i.v, en las siguientes situaciones:
 - Estudio básico de coagulación (que incluya TP, TTPa y TT si está disponible) normal o levemente alterado.
 - Bajo riesgo hemorrágico (Escala HAS-BLED) (Anexo 2).
 - Ausencia de tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (amiodarona, verapamilo, quinidina) y/o antiagregantes.
 - Ausencia de otros criterios de exclusión para r-tPA i.v

b) Pacientes no candidatos a terapia de revascularización

En pacientes no candidatos a terapia de revascularización, una vez documentada mediante prueba de imagen la ausencia de hemorragia, se seguirá el protocolo de actuación de cada centro y se iniciará antiagregación y profilaxis antitrombótica con heparina. A criterio de neurología se puede plantear tratamiento con dosis terapéuticas de heparina en infartos no extensos de origen cardioembólico con alto riesgo de recidiva, transcurridas al menos 24 horas desde la última dosis de dabigatrán y estudio de coagulación normal.

c) Reinicio de la anticoagulación oral

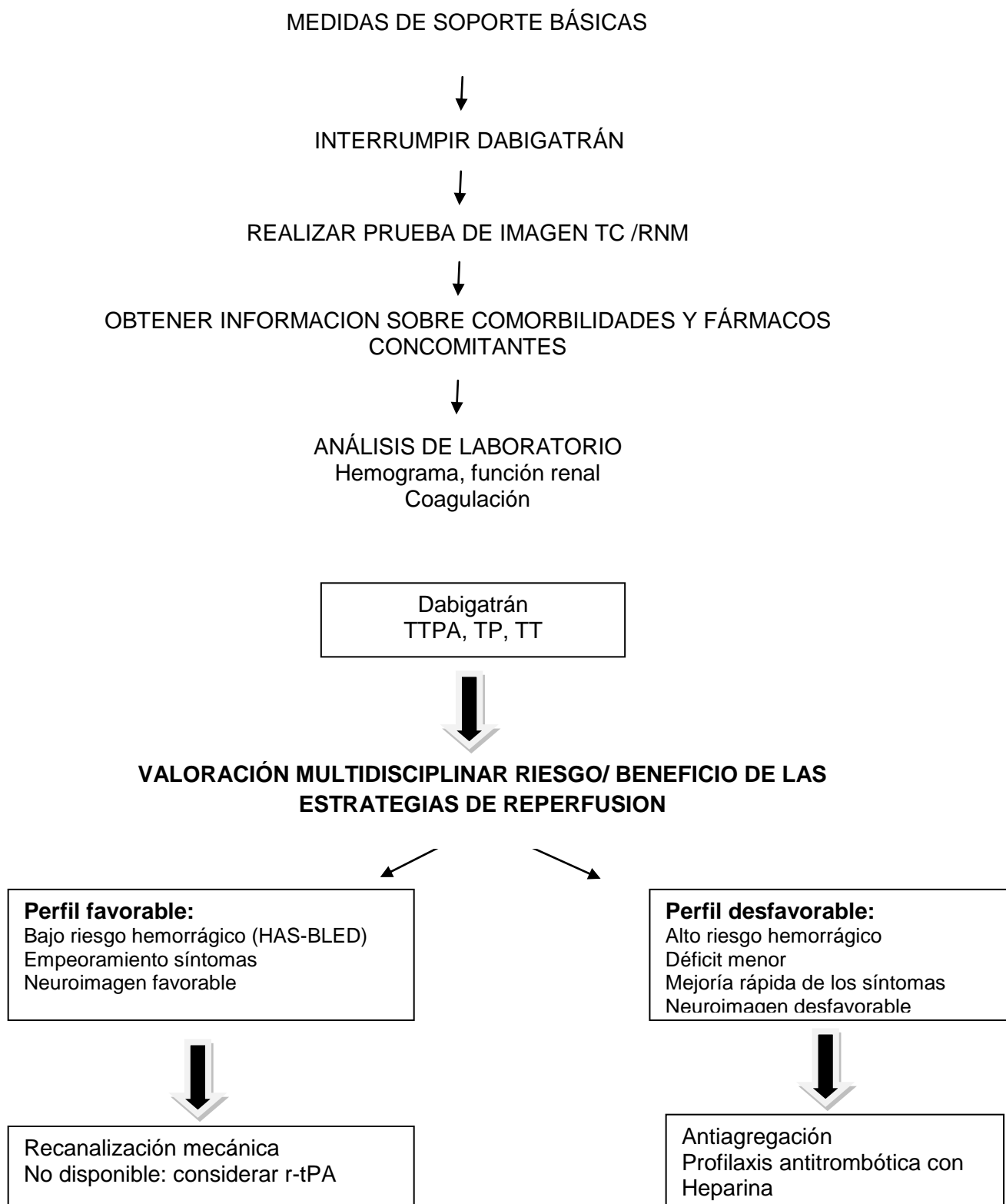
El momento para reintroducir el tratamiento anticoagulante oral dependerá de la gravedad del ictus, riesgo de recidiva y riesgo hemorrágico del paciente.

De acuerdo a las recomendaciones en pacientes diagnosticados de ictus en el seno de tratamiento con AVK se aconseja esperar unos 10 -14 días desde el evento trombótico.

En cuanto al tipo de anticoagulante oral que se debe utilizar en estos casos, aunque no hay recomendaciones basadas en la evidencia, planteamos las siguientes alternativas:

- Si previo al ictus el paciente tomaba DE 150mg/12h con buen cumplimiento, se valorará cambiar a otro anticoagulante oral (AVK o rivaroxabán).
- Si previo al ictus el paciente tomaba DE 110 mg/12h y no presenta alto riesgo hemorrágico, se planteará la posibilidad de aumentar la dosis a 150mg/12h.

Figura 4. Manejo del Ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato



12.2. MANEJO DEL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON DABIGATRÁN ETEXILATO

Cuando un paciente que está en tratamiento con DE presente sospecha clínica de embolia sistémica debe suspenderse el tratamiento anticoagulante y realizar una prueba de imagen con fines diagnósticos. Una vez documentada la embolia o si la sospecha clínica es muy alta, se valorará, en función de la localización, cirugía o tratamiento antitrombótico con heparina a dosis terapéuticas. La heparina (HBPM o sódica) se iniciará a dosis terapéuticas si el estudio de coagulación es normal o han transcurrido 12 h desde la última dosis de DE con un ratio de TTPA ≤ 1.5 .

En los días siguientes se reiniciará el tratamiento anticoagulante oral

En cuanto al tipo de anticoagulante oral que se debe utilizar en estos casos, aunque no hay recomendaciones basadas en la evidencia, planteamos las siguientes alternativas:

- Si previo al embolismo el paciente tomaba DE 150mg/12h con buen cumplimiento, se valorará cambiar a otro anticoagulante oral (AVK o rivaroxabán).
- Si previo al embolismo el paciente tomaba DE 110 mg/12h y no presenta alto riesgo hemorrágico, se planteará la posibilidad de aumentar la dosis a 150mg/12h

13. INSTRUCCIONES DE LA COMUNIDAD DE MADRID SOBRE EL USO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DE RIESGO

La Comunidad Autónoma de Madrid ha emitido un documento con recomendaciones y dos resoluciones (6/2012 y 13/2012) con las instrucciones que deben seguirse para que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales sea financiado por el Servicio Madrileño de Salud.

A continuación se detallan los párrafos más relevantes de estos documentos:

- “Los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) han demostrado ser eficaces en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular con puntuación ≥ 2 en la escala de CHADS2 y se consideran el tratamiento de elección por las guías clínicas, por lo que se recomienda:
 - a. En el caso que sea necesario **iniciar un tratamiento** anticoagulante utilizar los antagonistas de la vitamina K.

Los Nuevos Anticoagulantes pueden suponer una alternativa en pacientes que presenten **alergia o contraindicación** para recibir tratamiento con acenocumarol o warfarina, excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes.
 - b. **En los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K que mantienen el INR en el intervalo terapéutico de forma habitual, no se debe modificar el tratamiento anticoagulante.**

Se valorará el cambio a los nuevos anticoagulantes en circunstancias concretas:

 - b1) **Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico** durante un periodo de tiempo satisfactorio(*), una vez iniciado el tratamiento con acenocumarol o warfarina.
 - b2) **Imposibilidad o dificultad que impida la monitorización adecuada del INR en el paciente.**
- (*) Se ha documentado que el riesgo de ictus aumenta cuando el INR no está en intervalo terapéutico, al menos, el 50% del tiempo. De forma operativa, y teniendo en cuenta los resultados del estudio RE-LY se podría considerar como umbral para definir el grado de control el valor de 50-65 % en las mediciones de INR correspondientes a dos meses.”

“.....Salvo excepciones, la indicación de cambio de tratamiento corresponderá al facultativo, de Atención Primaria o del Hospital, que controle habitualmente el INR del paciente.”

“.....Teniendo en cuenta las recomendaciones de las fichas técnicas y recomendaciones previas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en tratamientos similares, para el tratamiento con dabigatran etexilato **deberá evaluarse la función renal** según la siguiente pauta:

- Se calculará el Aclaramiento de Creatinina (ACr) **en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento** con dabigatran etexilato **con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr<30 ml/min).**
- **Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).**
- **En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.”**

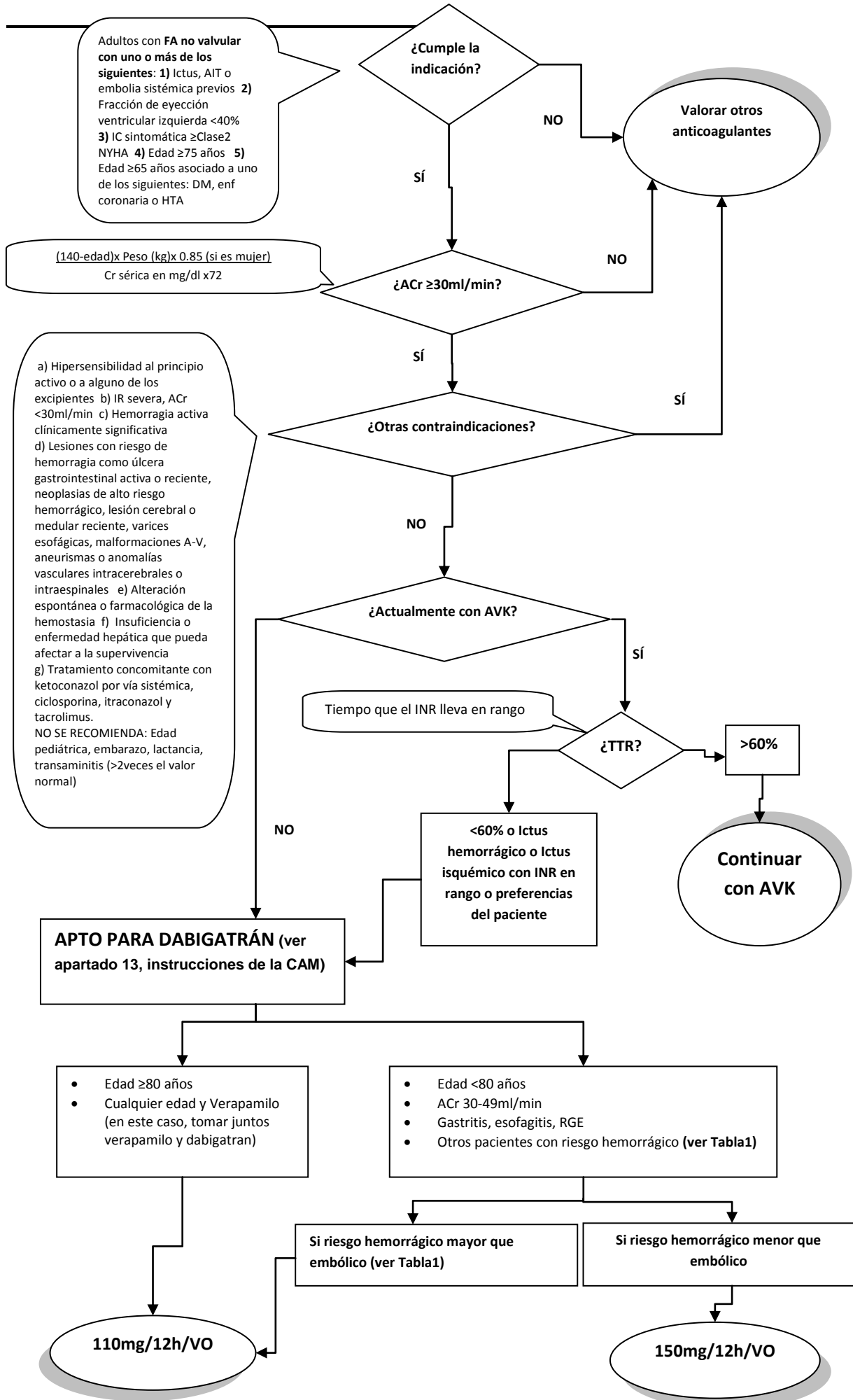
“.....Como requisito común, de acuerdo a los consensos nacionales e internacionales más aceptados, únicamente se visarán los tratamientos cuando la puntuación calculada por la escala CHADS₂ sea 2 o superior.” (ver ANEXO 2)

“.... Para el visado de recetas de dabigatrán y rivaroxaban por la Inspección Sanitaria, se requerirá un informe del especialista del Servicio Madrileño de Salud (tanto de Atención Primaria como del Hospital), con la información clínica necesaria para valorar el cumplimiento de lo dispuesto en las instrucciones segunda y tercera de esta Resolución.

El informe deberá renovarse siempre que exista algún cambio en el tratamiento o en la situación clínica del paciente, y en cualquier caso en el plazo máximo de un año.

Con el fin de facilitar la cumplimentación del informe y la tramitación del visado, podrá utilizarse el formulario para la prescripción y visado de dabigatran o rivaroxaban que figura en el Anexo de esta Resolución.” (ver ANEXO 3)

ANEXO 1. Diagrama de flujo del uso de dabigatrán etexilato en la prevención del ictus en FA



ANEXO 2. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

Escala CHADs-2

Variable clínica	Puntos
I.CARDIACA /CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	1
D.Mellitus	1
ICTUS /AIT	2

Escala CHADs-2 VASc

Variable Clínica	Puntos
I.CARDIACA /CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	2
D.Mellitus	1
ICTUS /AIT/ ETEV	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Escala HAS-BLED

Letra	Variable clínica	Puntos
H	Hipertensión (TAS >160)	1
A	Función renal y hepática alterada (1 punto cada uno)*	1 ó 2
S	Accidente cerebro-vascular	1
B	Sangrado*	1
L	INR Lábil*	1
E	> 65 años	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)*	1 ó 2

*F.Renal alterada: Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 2mg/dl; F.Hepática alterada: Hepatopatía crónica o evidencia de alteración de laboratorio (Br x 2 VN; GOT-GPT-FA. x3 VN); Sangrado: Antecedente hemorrágico y/o predisposición al sangrado; diatésis hemorrágica; anemia; trombopenia; INR lábil: INR inestable/elevado o poco tiempo en rango terapéutico (< 60%); Fármacos o alcohol: uso concomitante de antiagregantes o AINEs, abuso de alcohol.

ANEXO 3. Formulario para el visado de dabigatrán etexilato



ANEXO

FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE DABIGATRAN Y RIVAROXABAN

DATOS DE IDENTIFICACION

Datos del paciente		
Nombre y apellidos:		
CIPA:	Fecha de nacimiento o edad:	
Datos del médico prescriptor		
Nombre y apellidos:		Centro:
CIAS:	Num. colegiado:	Especialidad:

DIAGNÓSTICO Y DATOS CLÍNICOS

Fecha de la intervención:	<input type="checkbox"/>	1.- Prevención de episodios tromboembólicos en cirugía programada de reemplazo completo de rodilla o cadera (señalar el tipo de intervención quirúrgica) 1A <input type="checkbox"/> Reemplazo completo de rodilla (duración según FT: dabigatrán 10 días rivaroxaban 2 semanas) 1B <input type="checkbox"/> Reemplazo completo de cadera (duración según FT: dabigatrán 28-35 días, rivaroxaban 5 semanas)			
	<input type="checkbox"/>	2.- Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con puntuación ≥2 en la escala CHADS₂ (señalar el factor/es de riesgo): <input type="checkbox"/> Insuficiencia Cardíaca (1 punto) <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial (1 punto) <input type="checkbox"/> Edad ≥ 75 años (1 punto) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Diabetes Méllitus (1 punto) <input type="checkbox"/> Ictus o AIT ^(*) previos (2 puntos) *AIT: accidente isquémico transitorio En prevención tromboembólica en FNAV se debe cumplir uno de los siguientes requisitos (señalar con x y especificar motivo de indicación)¹: <table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Inicio de tratamiento anticoagulante o Alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol² Especificar motivo</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Tratamiento previo con warfarina o acenocumarol o Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico una vez iniciado el tratamiento con warfarina o acenocumarol. o Imposibilidad de monitorización adecuada del INR del paciente. Especificar motivo</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	Inicio de tratamiento anticoagulante o Alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol ² Especificar motivo	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Inicio de tratamiento anticoagulante o Alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol ² Especificar motivo				
<input type="checkbox"/>	Tratamiento previo con warfarina o acenocumarol o Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico una vez iniciado el tratamiento con warfarina o acenocumarol. o Imposibilidad de monitorización adecuada del INR del paciente. Especificar motivo				
Aclareamiento de Creatinina³					
Indicar valor actual: ml/min					

¹ Según criterio establecido en la instrucción segunda de la Resolución para la utilización de dabigatran y rivaroxaban en la Comunidad de Madrid
² Excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes
³ Dabigatran: ACr no puede ser inferior a 30 ml/min.
 Rivaroxaban: No puede ser inferior a 15 ml/min; Con ACr 15-49 ml/min en FANV se recomienda la dosis de 15 mg/24 h

PRESCRIPCIÓN

Especificar:	<input type="checkbox"/> Inicio de tratamiento	<input type="checkbox"/> Renovación de tratamiento
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 10 mg (indicación 1A y 1B)	Posología:cáps cadahoras	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 15 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 20 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 75 mg (indicación 1A y 1B)	Posología:cáps cadahoras	
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 110 mg (indicación 1A, 1B y 2)	Posología:cáps cadahoras	
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 150 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	
Duración de tratamiento		

RESOLUCION DEL VISADO

Especificar:	<input type="checkbox"/> Autorización definitiva	<input type="checkbox"/> Autorización provisional	<input type="checkbox"/> Denegación
Observaciones (en caso de autorización provisional o denegación):			

FIRMA-SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO	FIRMA-IDENTIFICACIÓN DEL RESPONSABLE VISADO
Fecha:	Fecha:

Bibliografía

General

1. Dabigatrán Etexilato (Pradaxa). - Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
2. Stangier J, Stuhle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinetics* 2008; 47:1-13.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4; 363(19):1877.
4. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011 Nov 3; 106(5):868-76.
5. Menno V, Hisman et al. Dabigatran etexilato por stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5):838-47.
6. Lars Wallentin et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376:975-83
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm

Laboratorio

8. Sammama MM and Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants- *Clin Chem lab Med* 2011; 49:761-772

Manejo de la Hemorragia, Cirugía urgente y programada

9. Dabigatran (Pradaxa) Principles and guidance for the reversal of effect and management of life threatening of major bleeding. The University of Utah Health Care. Thrombosis Service.

10. Guidelines for management of bleeding with Dabigatran. New Zealand Government. Prepared by PHARMAC
11. Joanne van Ryn; Joachim Stangier; Sebastian Haertter; Karl-Heinz Liesenfeld; Wolfgang Wiene; Martin Feuring; Andreas Clemens. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127
12. Mark A. Crowther and Theodore E. Warkentin. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111:4871-4879
13. S.Schulman and C. Kearon on behalf of the 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 3: 692–694
14. Scott Kaatz, Peter A. Kouides, David A. Garcia, Alex C. Spyropoulos, Mark Crowther, Jim D. Douketis, Anthony K. C. Chan, Andra James, Stephan Moll, Thomas L. Ortel, Elizabeth M. Van Cott and Jack Ansell, members of thrombosis and anticoagulation groups participating in the Thrombosis and Hemostasis Summit of North America. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am. J. Hematol* 2012; 87:S141–S145.

Tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en el seno del tratamiento con los nuevos ACOs

15. Raf Brouns et al, Acute stroke management in patients taking dabigatran. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 00 (2012) 1-7.
16. Patel MR et al and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Medicine* 2009; DOI: 10.1056.NEJM0a0905561.
18. Matute et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Tromb Haemost* 2011; 106:178-179.
19. Smedt AD et al. Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in a Stroke Patient treated with Dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2010;30: 533-534.
20. Casado Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jiménez Caballero PE, Calle Escobar ML, Romero Sevilla RM. Fatal intracerebral hemorrhage associated with administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32(6):616-9.

21. Álvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J. «Código Ictus» y tiempos de latencia en el tratamiento de reperfusión durante la fase aguda del ictus isquémico. Med Clin (Barc) 1999; 113:481-3.