

# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad  
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011

S. Suárez Ortega  
Hospital Dr Negrín  
Las Palmas de Gran Canaria  
[drsuarez@hotmail.com](mailto:drsuarez@hotmail.com)

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas

DABIGATRÁN:  
TRANSFORMANDO  
EL MANEJO DEL PACIENTE  
ANTICOAGULADO



## CONFLICTOS DE INTERÉS:

He recibido honorarios del lab. Boehringer-Ingelheim en relación con temas sobre el área Cardiovascular.



Tengo dudas de lo que ocurrirá, pero no sobre lo que ha ocurrido

## What About the Future?



Puck= duende malicioso

**“I skate to where the puck is going to be, not to where it has been.”**

*Wayne Gretzky*

NUEVOS ACO:  
DABIGATRÁN

AMBOS

DICUMA-  
RINICOS

c

b

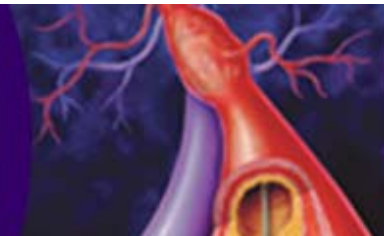
a

# Los 12 principales avances en M. Vascular

- 1.- El descubrimiento de óxido nítrico.
- 2.- SM. 3.- Nuevos alt. Trombofílicas.
- 4.- Sildenafil. 5.- Cilostazol.
- 6.- Angiogénesis terapéutica.
- 7.- HBPM. **8.- Inhibidores Orales Directos de la Trombina.**
- 9.- Clopidogrel. 10.- IECA-ARAII.
- 11.- Estatinas. 12.-Terapia Endoluminal para el tratamiento de la enfermedad venosa crónica



[J Endovasc Ther 2004;11\(Suppl II\):II-21–II-31](#)





1960

# Update on treatment in anticoagulation



2011

## SUMARIO

- 1.- Reseña de la coagulación.
- 2.- Recuerdo de los dicumarínicos.
- 3.- DABIGATRÁN: Programa REVOLUTION.
- 4.- Indicaciones del Dabigatrán.
- 5.- Contraindicaciones.
- 6.- Efectos secundarios.
- 7.- Conclusiones.

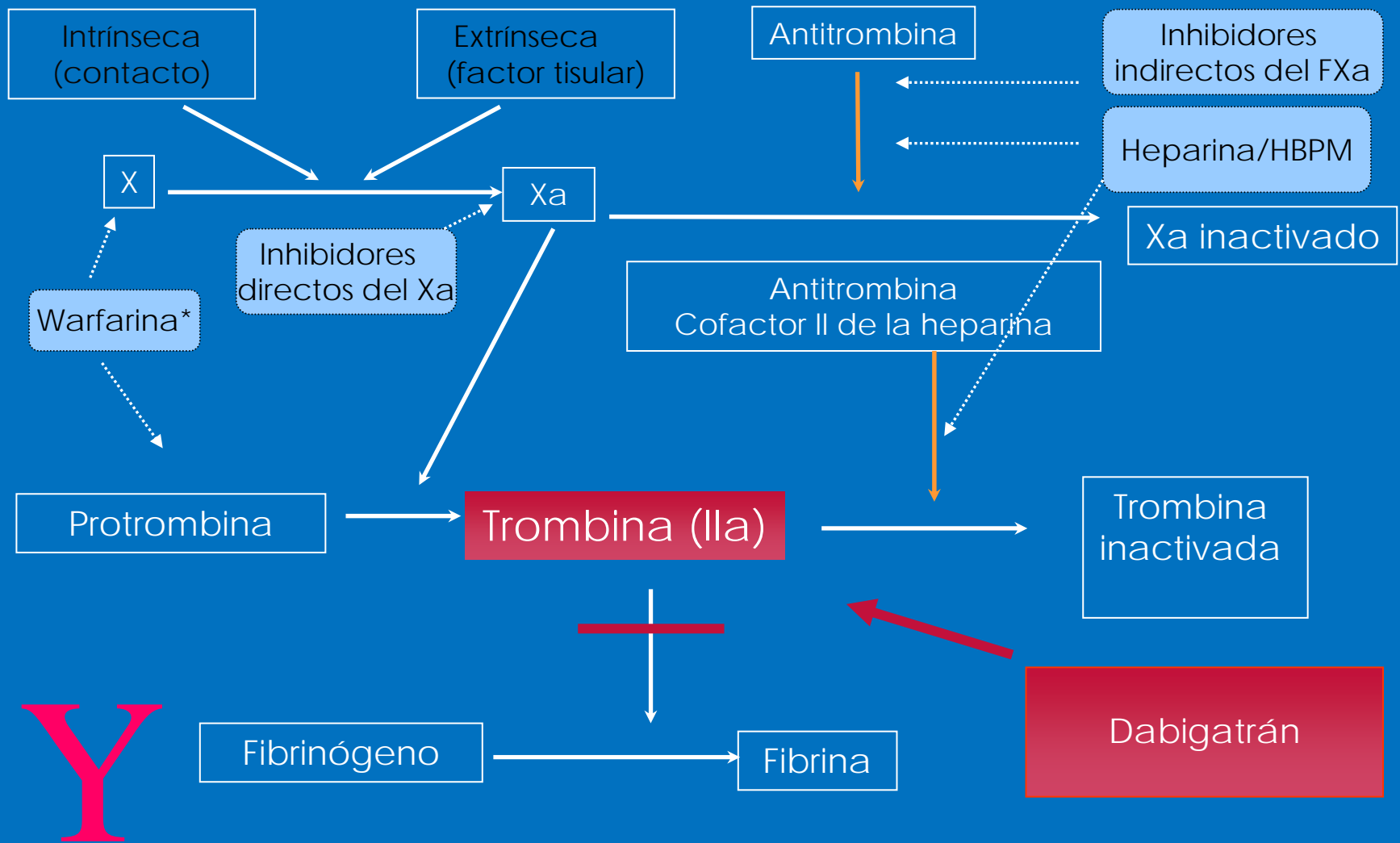


# Coagulación-cascada



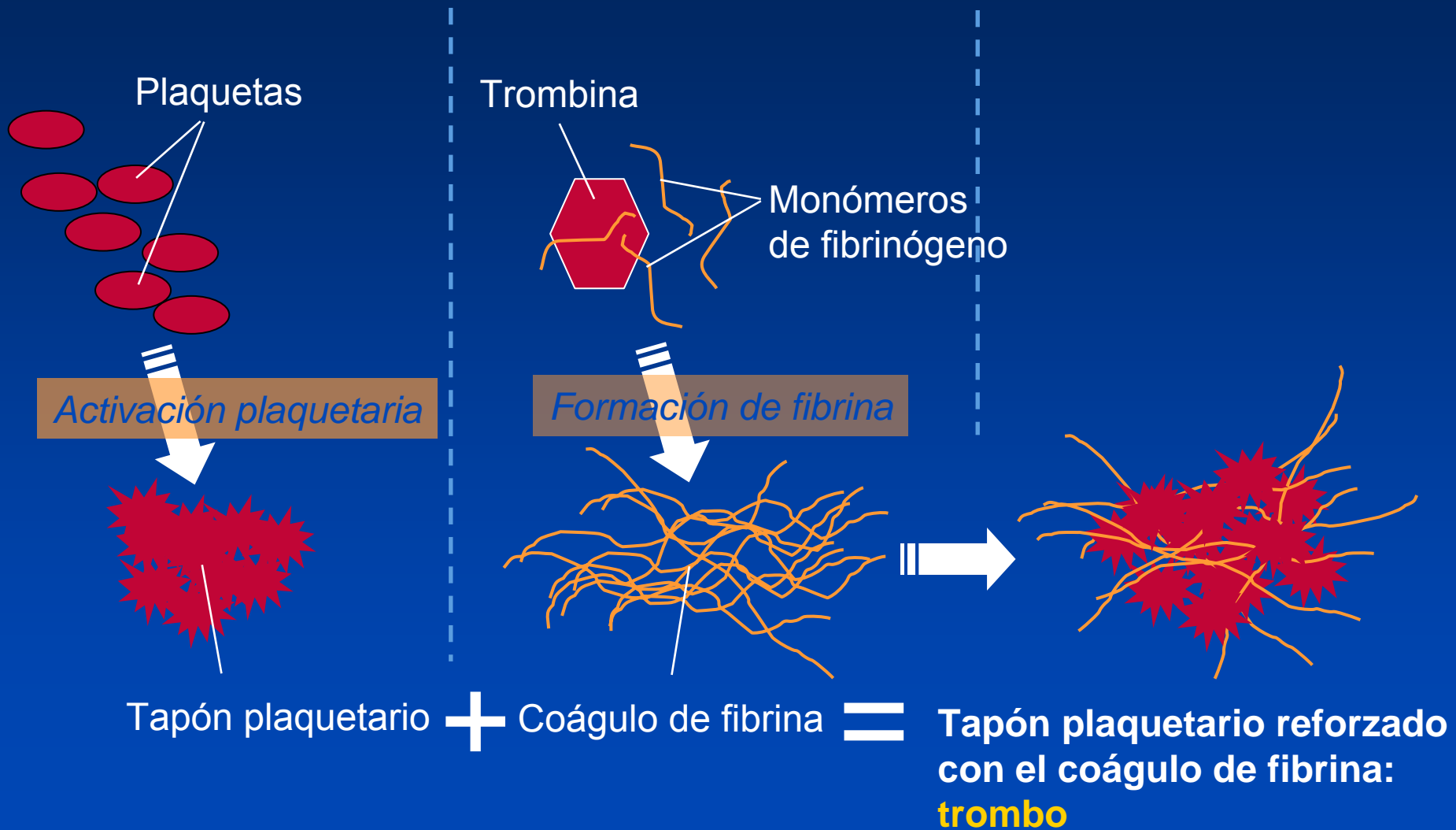
Cataratas de Iguazú

# Cascada de la coagulación



\*Además, la warfarina afecta a los siguientes factores dependientes de la vitamina K: Factor VII, Factor IX, Proteína C y Proteína S

# Formación de un coágulo

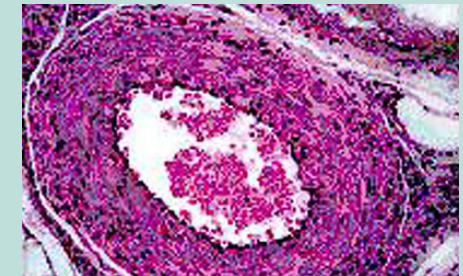
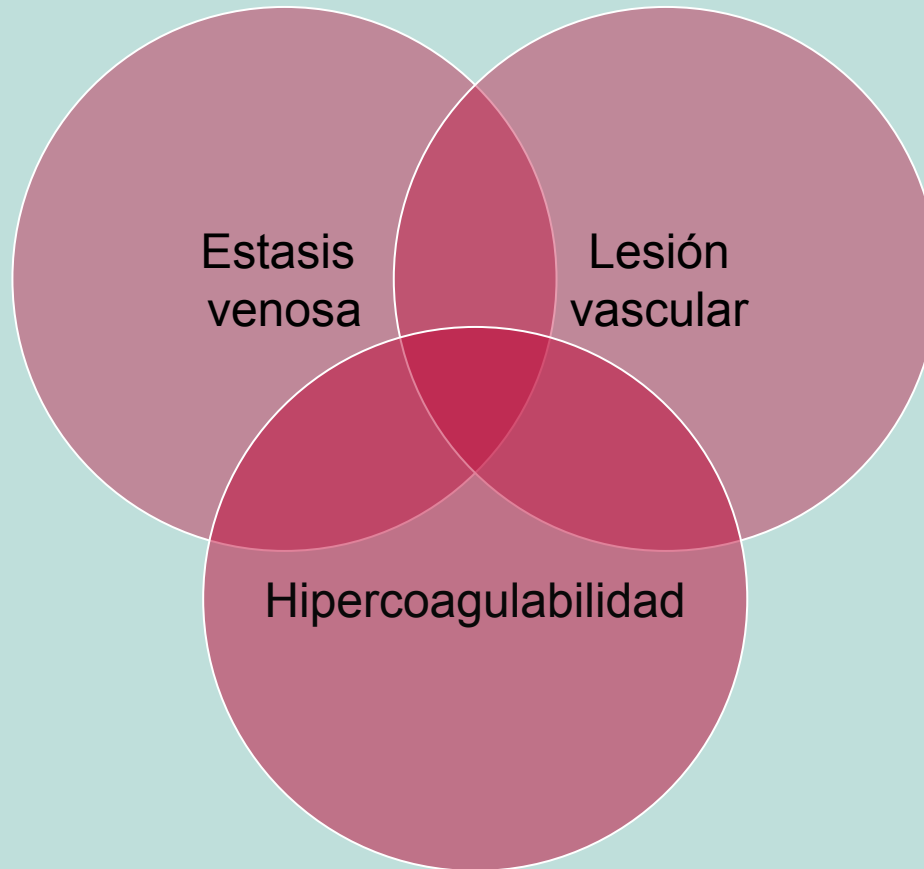


# HOMEOSTASIS



# Patogenia de la trombosis

## Tríada de Virchow



## 2.- Recuerdo de los dicumarínicos.



# HISTORIA DE LOS DICUMARÍNICOS



- **1920:** Brote de muertes en el ganado por Hemorragias en Norte de USA y Canadá.
- **1921:** Los veterinarios relacionan el brote con la ingestión de **trébol**.
- **1940:** En Wisconsin se encuentra el anticoagulante del trébol: Dicumarínicos.
- **1948:** La warfarina se comercializa como veneno de roedores.

# HISTORIA DE LOS DICUMARÍNICOS:

1960: La trebolina corta la sangre: (me lo contaban mis predecesores)



Karl Paul Link. The discovery of dicumarol and its sequels.  
Circulation 1959; 19(1): 97-107.





# LIVER HEPATOCYTE

FACTOR



PROTHROMBIN

**GLUGLA** RESIDUES

**KO**

VITAMIN K  
2,3-EPOXIDE

GAMMA-GLUTAMYL  
CARBOXYLASE

**GGCX**

**VKOR**

VITAMIN K  
EPOXIDE REDUCTASE

VITAMIN K  
HYDROQUINONE **KH<sub>2</sub>**

## COAGULATION

FACTOR



FACTOR



FACTOR



FACTOR



PROTEIN



# USO DE LA ANTICOAGULACION ORAL PARA PREVENIR EL ACV EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR - RESULTADOS DE REVISIONES RECIENTES

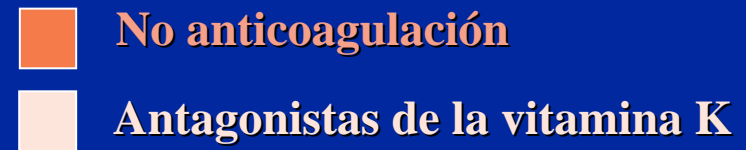
Año Publicado	Revisión	Población	Treated w/ Warfarin, % (Patient Status)
1999	<b>ATRIA Study</b>	11,082 US patients large HMO - No	<b>60</b>
2005	<b>NAROR Study</b>	945 US patients from teaching, community, and VA hospital	<b>55</b>
2006	<b>Euro Heart Survey</b>	2706 outpatients in 35 European countries	<b>64</b>
2006	<b>Hylek et al.</b>	402 US patients, ≥ 55 years old, learning hospital	<b>51</b>
2006	<b>Birman-Deych et al.</b>	16,007 US Medicare patients	<b>49</b>

**ATRIA:** Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation;  
**NABOR:** National Anticoagulation Benchmark and Outcomes Report.

SJ Connolly, S Yusuf et al. *Circ* **2007**; 116:450

# Manejo de la FA en la Práctica Clínica :

## Prescripción de antagonistas de la vitamina K



**n = 23,657**

**Medicare cohort, U.S.A.**

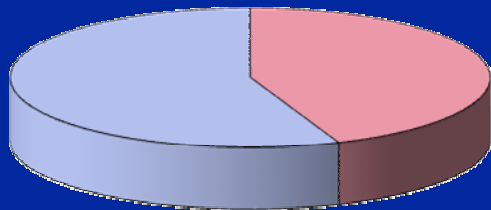
**Birman-Deych E, et al. *Stroke* 2006; 37: 1070**



**n = 5,333**

**EuroHeart survey**

**Nieuwlaat R, et al. *Eur Heart J* 2005; 29: 1181**



**n = 11,379**

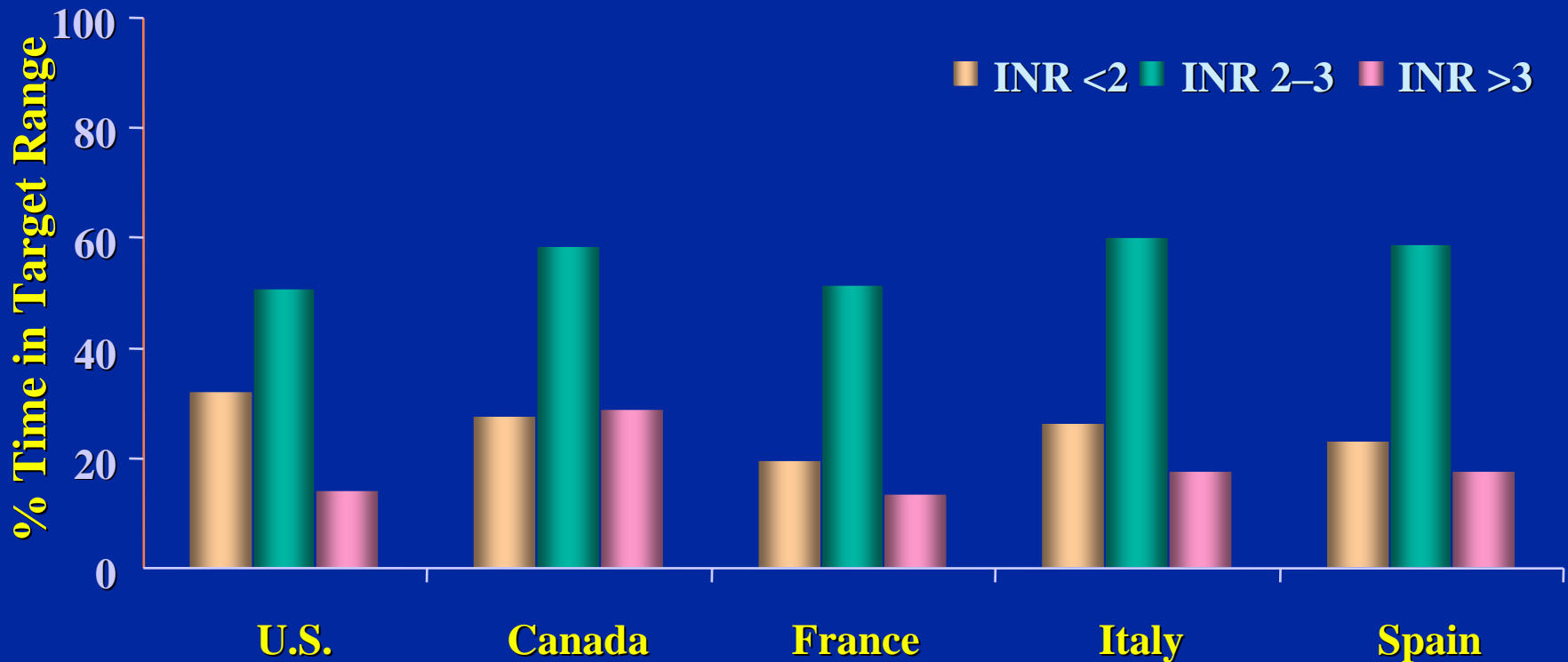
**ATRIA cohort (managed care system, Cal, U.S.A.)**

**Go AS, et al. *JAMA* 2003; 290: 2685**

# Anticoagulación con Warfarina

## Frecuencias dentro y fuera del rango terapéutico

Estudio Internacional del Manejo de la anticoagulación



# Stroke Risk in AF: CHADS<sub>2</sub> Score

	<b>Risk Factor</b>	<b>Points</b>
<b>C</b>	<b>Congestive HF</b>	<b>1</b>
<b>H</b>	<b>Hypertension</b>	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Age &gt; 75</b>	<b>1</b>
<b>D</b>	<b>Diabetes</b>	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	<b>Prior Stroke/TIA</b>	<b>2</b>

← Gage BF, et al. *JAMA*. 2001;285:2864-2870.



# Tto. Antitrombótico en pacientes con FA

## *Recommendations of ACC/AHA Practice Guidelines- JACC 8/06*

- CHADS<sub>2</sub> score 0 → ASA, 81-325 mg/day
- CHADS<sub>2</sub> score 1 → ASA or warfarin
- CHADS<sub>2</sub> score >1 → warfarin (INR 2-3)

➤ *C = CHF*

➤ *H = Hypertension*

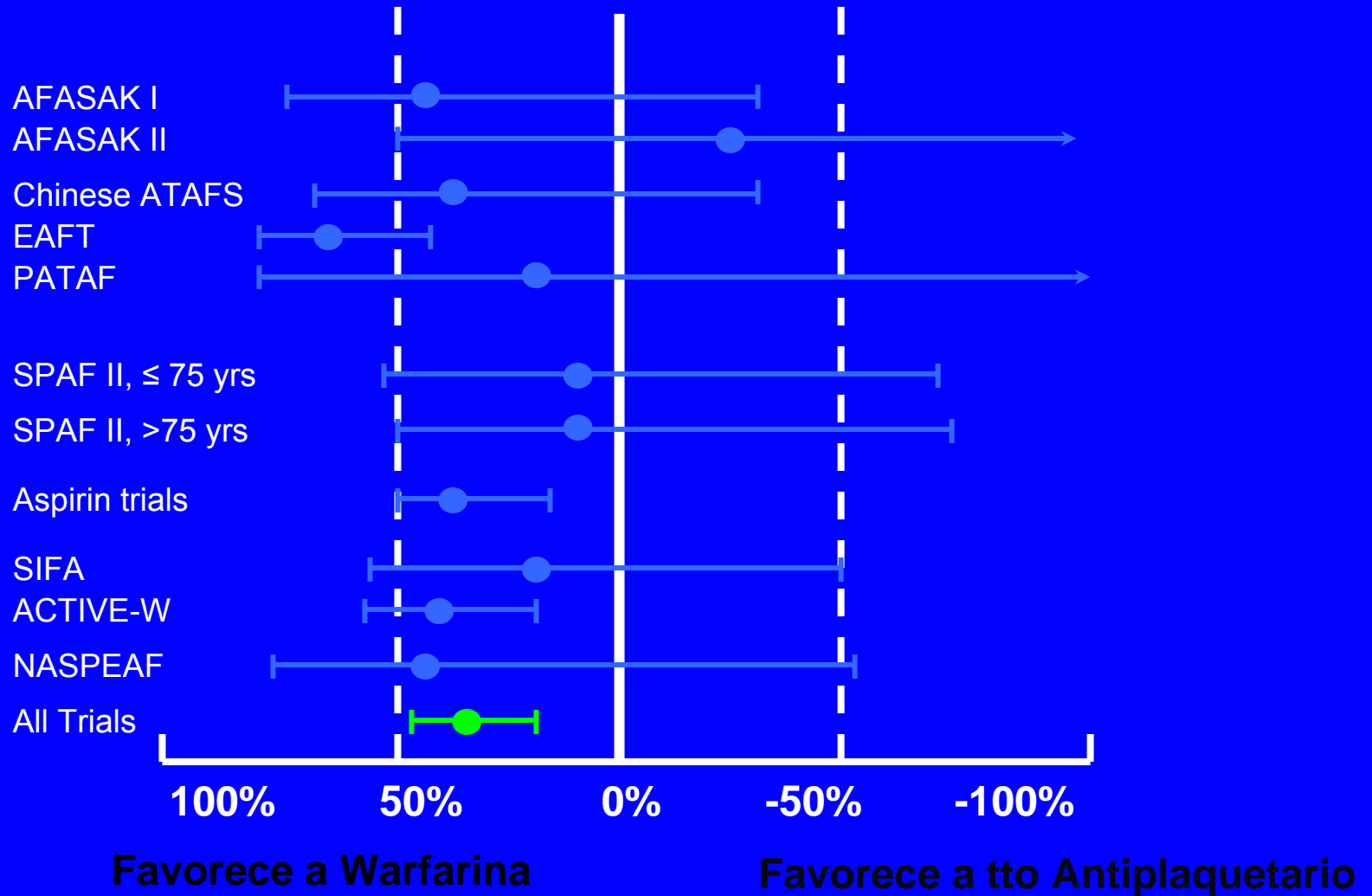
➤ *A = Age > 75*

➤ *D = Diabetes*

➤ *S<sub>2</sub> = Stroke, TIA, embolism*

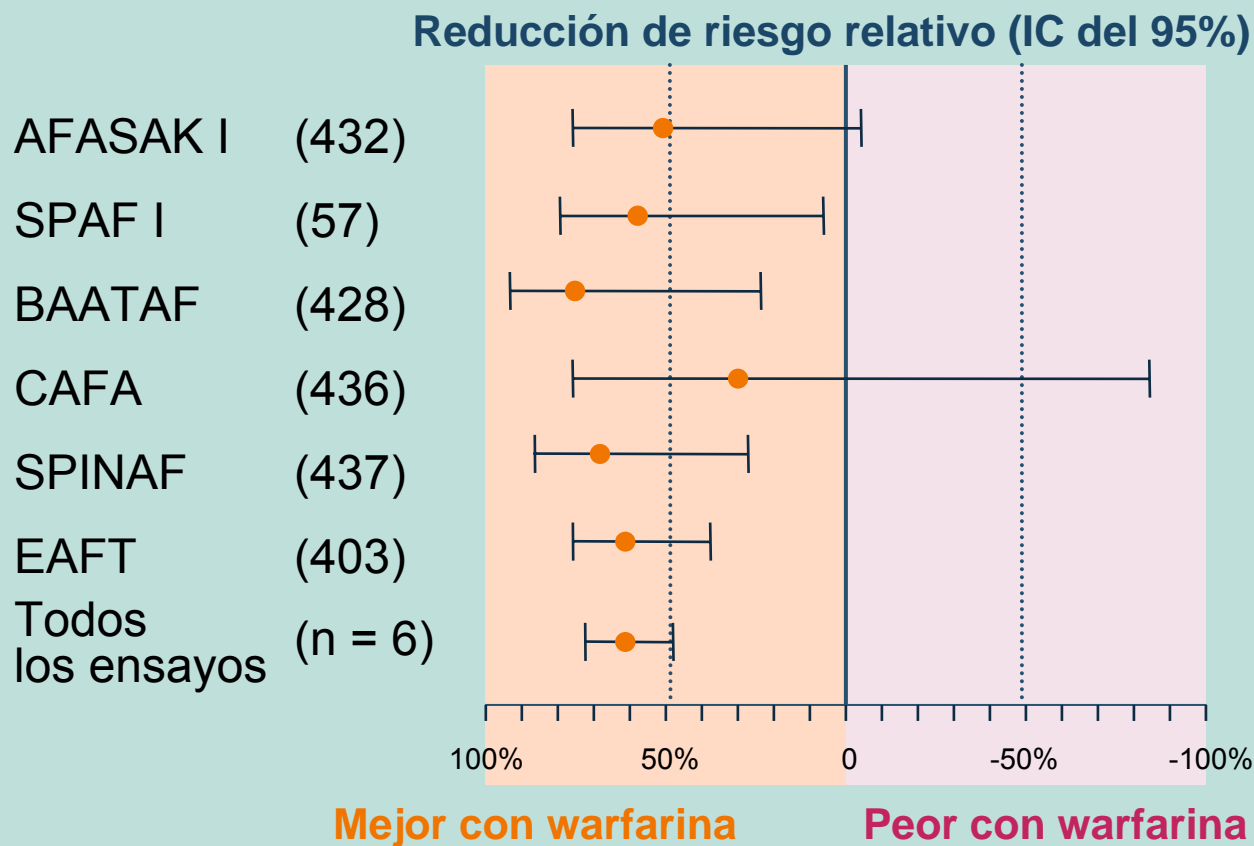
*1 point each*

# Warfarina vs tto antiplaquetario en la prevención del ACV en la FA



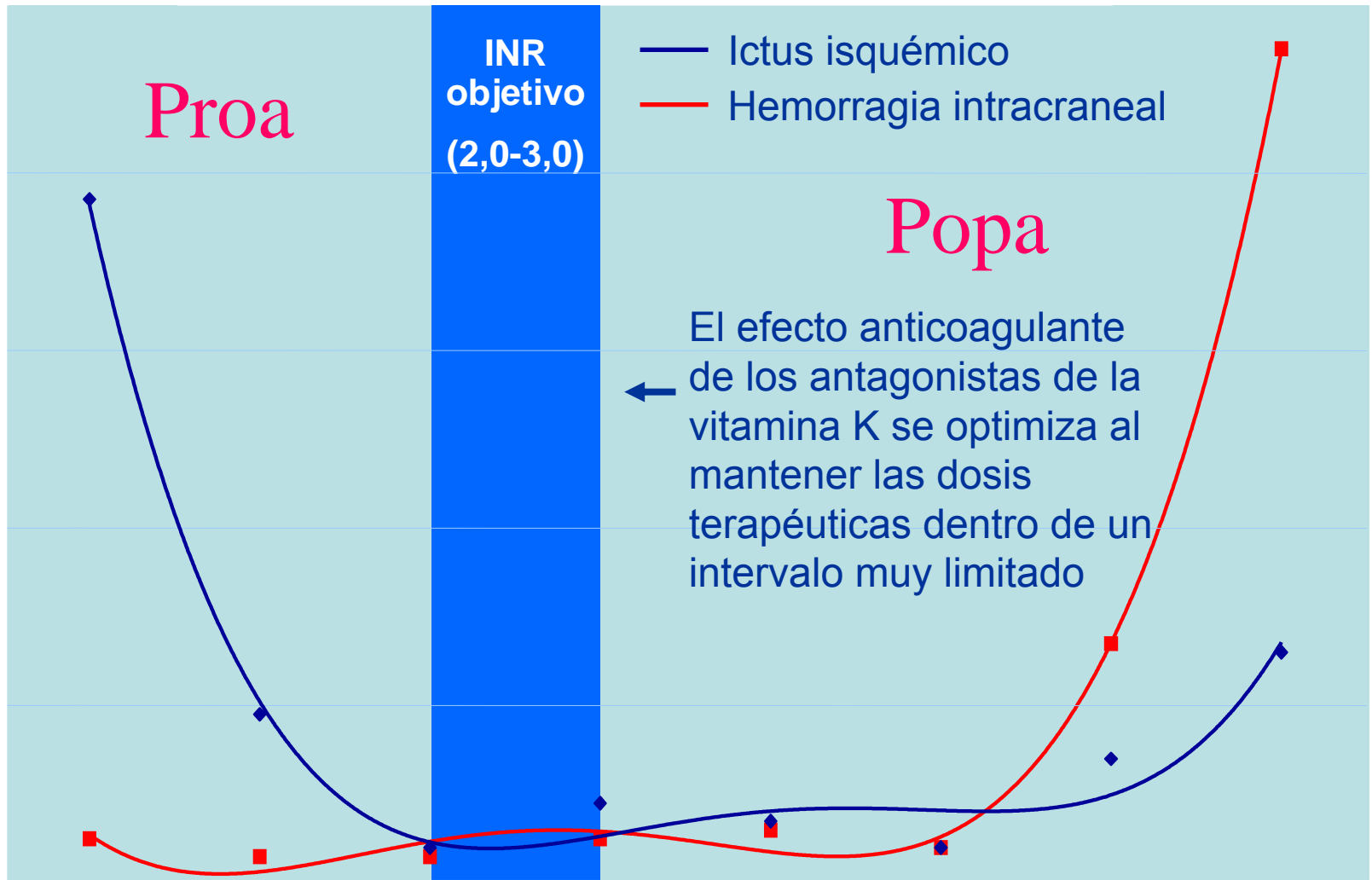
# Tratamiento anticoagulante

Dosis ajustadas de warfarina en comparación con placebo: reduce la incidencia de ACV un 64%





# Intervalo terapéutico limitado con AVK



# Limitaciones del tratamiento con dicumarínicos:

- 1.- Respuesta **impredecible**.
- 2.- Aparición y desaparición **lenta** de la acción
- 3.- **Ajustes** frecuentes de la dosis. Requiere control sistemático de la coagulación.
- 4.- Numerosas **interacciones** con alimentos y medicamentos.
- 5.- **Resistencia** a los dicumarínicos.
- 6.- Intervalo terapéutico **estrecho**.

Los médicos recetan drogas  
de las que saben poco, para  
curar enfermedades de las que  
aún conocen menos, en  
seres humanos de los cuales  
no saben nada.

Voltaire, 1775

Julio Verne

# 3.- DABIGATRÁN: Programa REVOLUTION.



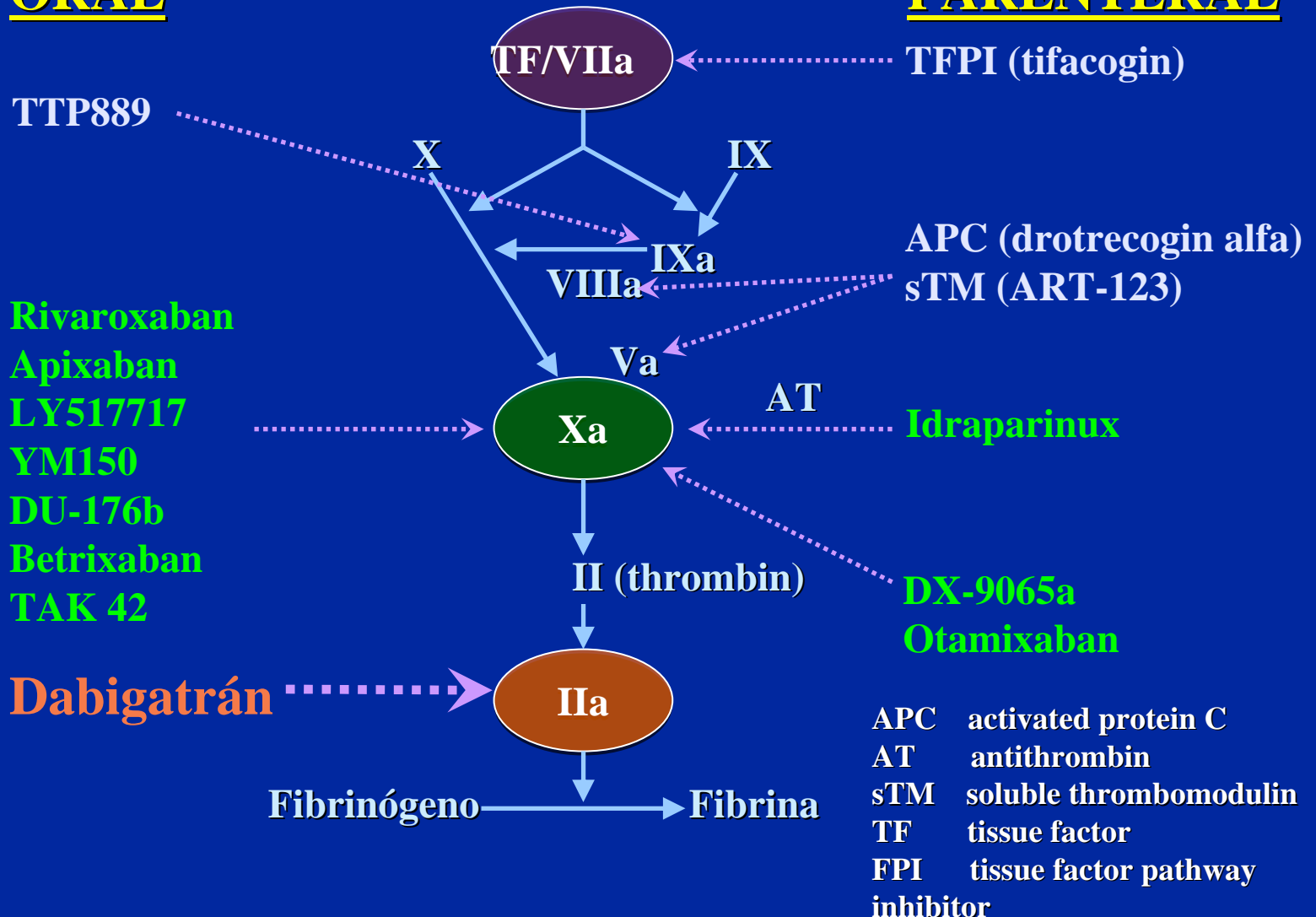
# ESTADÍOS DE LAURENCE DESMOND:

- 1.- Comprobación del efecto terapéutico para el que ha sido elaborado.
- 2.- Fase de consolidación. Actual. Reciente aprobación por la EMA y la FDA de las indicaciones del programa REVOLUTION.
- 3.- Surgir un efecto secundario.
- 4.- Aparición de un efectos terapéutico inesperado.

# Dianas de los diversos anticoagulantes:

## ORAL

## PARENTERAL



Adapted from Weitz JI. *Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:65-7.

# Inhibidores de la trombina

**Indirectos**

Heparina  
HBPM

**Directos**

**Parenterales**

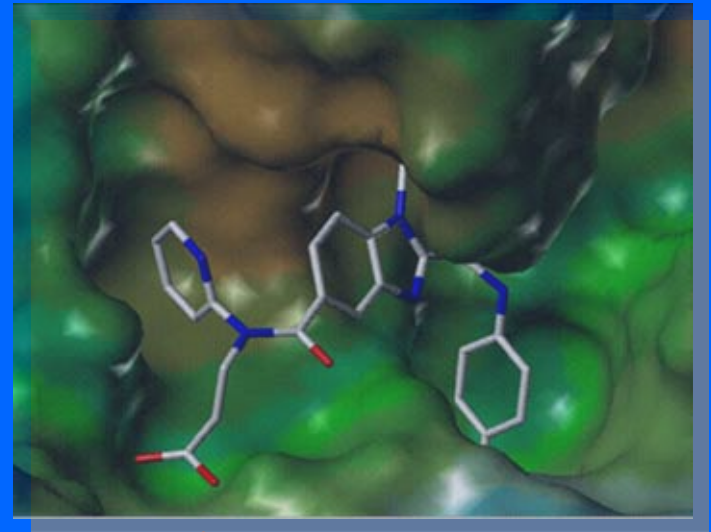
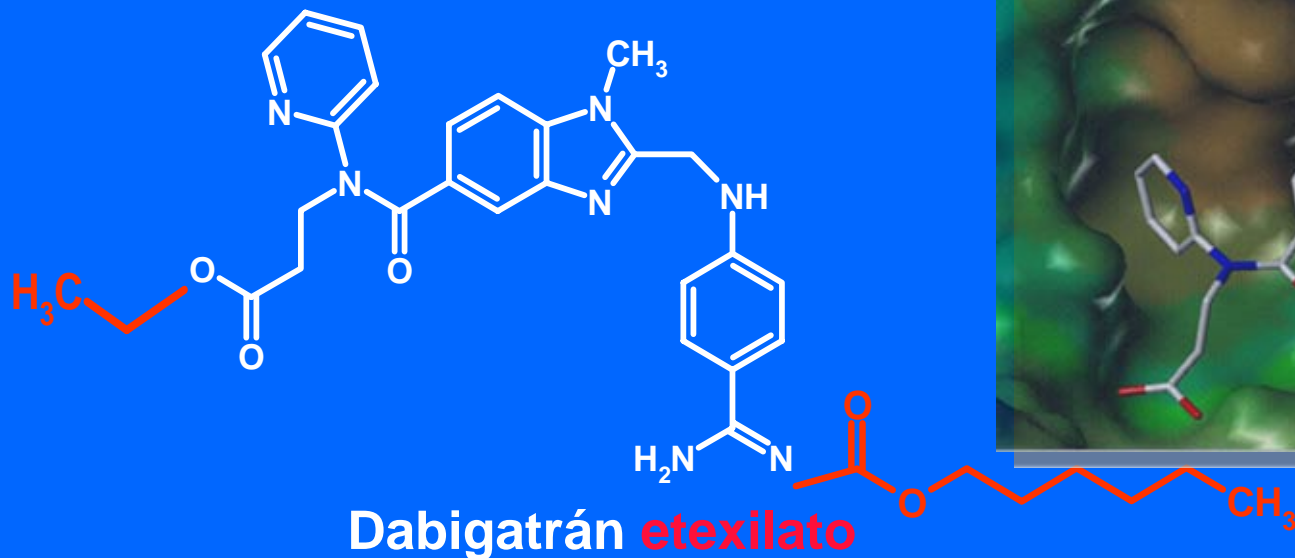
Hirudina  
Argatrobán  
Bivalirudina

**Orales**

**Dabigatrán**

# Dabigatrán etexilato

- Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina nuevo, reversible y de molécula pequeña
- Para la administración oral se desarrolló el **profármaco** dabigatrán etexilato



Stangier J et al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007,

DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899. Sorbera LA et al

Dabigatran/Dabigatran Etexilate *Drugs of the Future* 2005; 30 (9): 877-

885. Belch S et al. *DMB* 2007; doi:10.1124/dmb.107.019083

Dabigatrán etexilato se encuentra en desarrollo clínico y no se ha autorizado su uso clínico para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular



# DECÁLOGO del dabigatrán



- 1.- Bloquea la trombina, tanto libre como unida al coágulo, con elevada afinidad y especificidad.
- 2.- Biodisponibilidad: 6.5%
- 3.- Excreción Renal: 80%
- 4.- Vida media: 12–17 horas
- 5.- No interacciona con los alimentos
- 6.- No tiene participación en el CYP450
- 7.- Efecto anticoagulante predecible
- 8.- Dosis fija
- 9.- No es necesario monitorizar la coagulación y las plaquetas.
- 10.- No se ha demostrado toxicidad hepática.

# Clasificación de la ERC en Estadios

FG normal – 120-130 ml/min

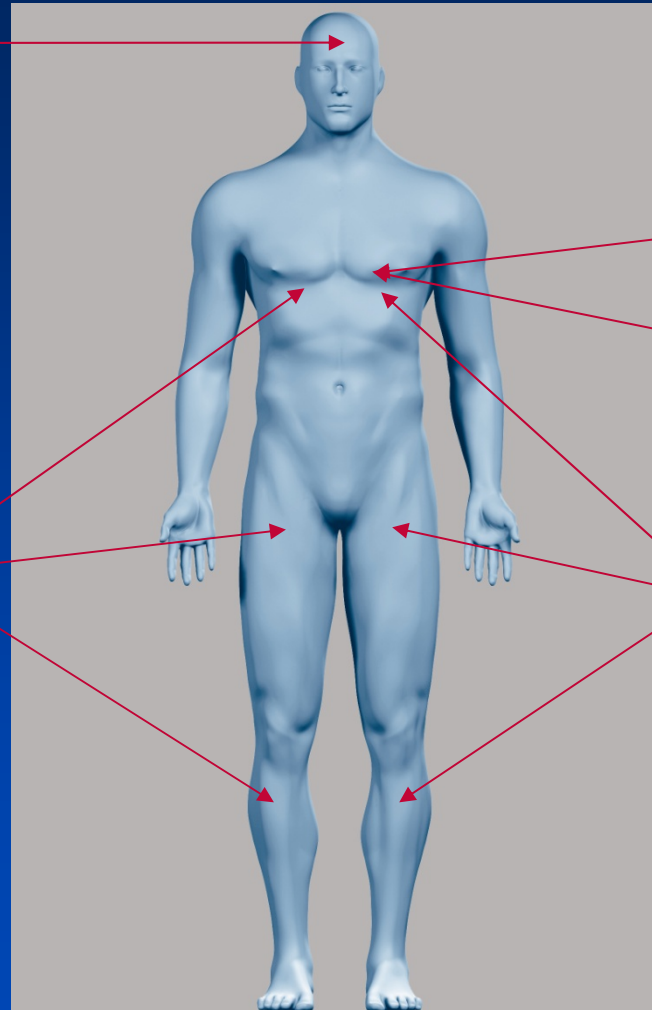
IRC {

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	TFG
1	Daño renal con TFG normal	> 90 ml/min
2	Leve	60 – 89 ml/min
3	Moderado	30 – 59 ml/min
4	Grave	15 – 29 ml/min
5	Fallo renal	< 15ml/min

3A - 45-59    3B – 30-44

# Diferentes indicaciones

Prevención de infartos cerebrales en pacientes con fibrilación auricular



Síndrome coronario agudo

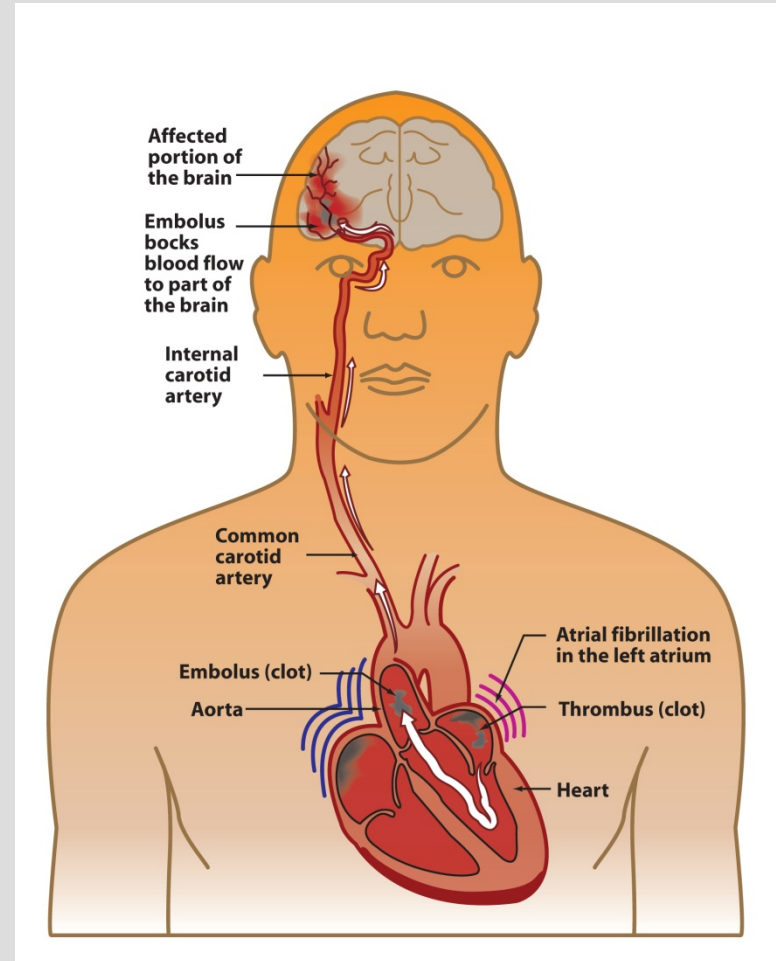
Fibrilación auricular

Prevención de la TEV primaria

Tratamiento de la TEV aguda y prevención de la TEV secundaria

# El ACV es la complicación más común y devastadora de la FA.

- El nivel de todas las formas de ACV en presencia de FA es del 5% anual.
- FA – Es un factor de riesgo independiente para ACV
  - ~Incrementa x5 el riesgo de ACV.
  - ~15% de los ACV son causados por FA.
  - El riesgo de ACV se incrementa con la edad.
- El riesgo de ACV persiste en la FA asintomática.



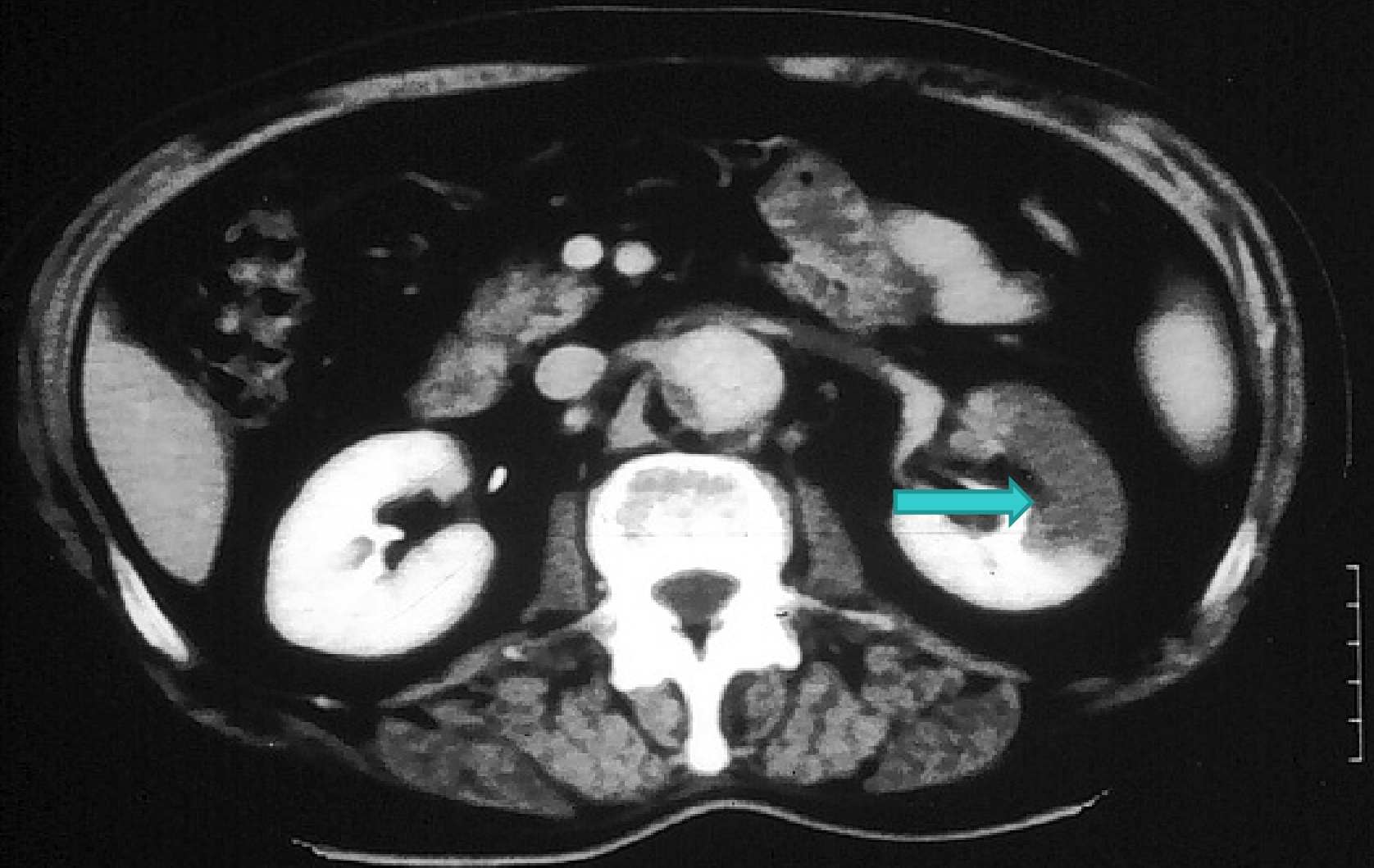
Fuster V, et al. *Circulation*. 2006;114:e257-e354.

Wolf PA, et al. *Stroke*. 1991;22:983-988.

Page RL, et al. *Circulation*. 2003;107:1141-1145.

Hart RG, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-187.

# Infarto renal unilateral



# Programa de desarrollo clínico Fase III de Dabigatrán



**Más de 34.000 pacientes incluidos en la Fase III clínica:**

- Más de 8.000 pacientes en las indicaciones de prevención.
- Más de 26.000 pacientes en las indicaciones de largo tratamiento.

**Realizados 30 Ensayos Clínicos en Fase I y 4 Ensayos Clínicos Fase II**<sup>β8</sup>

# Programa de desarrollo clínico Fase III

El programa de ensayos clínicos en enfermedad tromboembólica más amplio realizado hasta el momento con más de 34.000 pacientes

## 1.- Prevención Primaria de TVP (Cir. Ortop) Tratamiento TVP

11 centros en España



8 centros en España

Prótesis Cadera (EU) Prótesis Rodilla (EU) Prótesis Rodilla (US)

**Prevención sec. TVP**

8 centros en España



**2.- SPAF**

9 centros en España

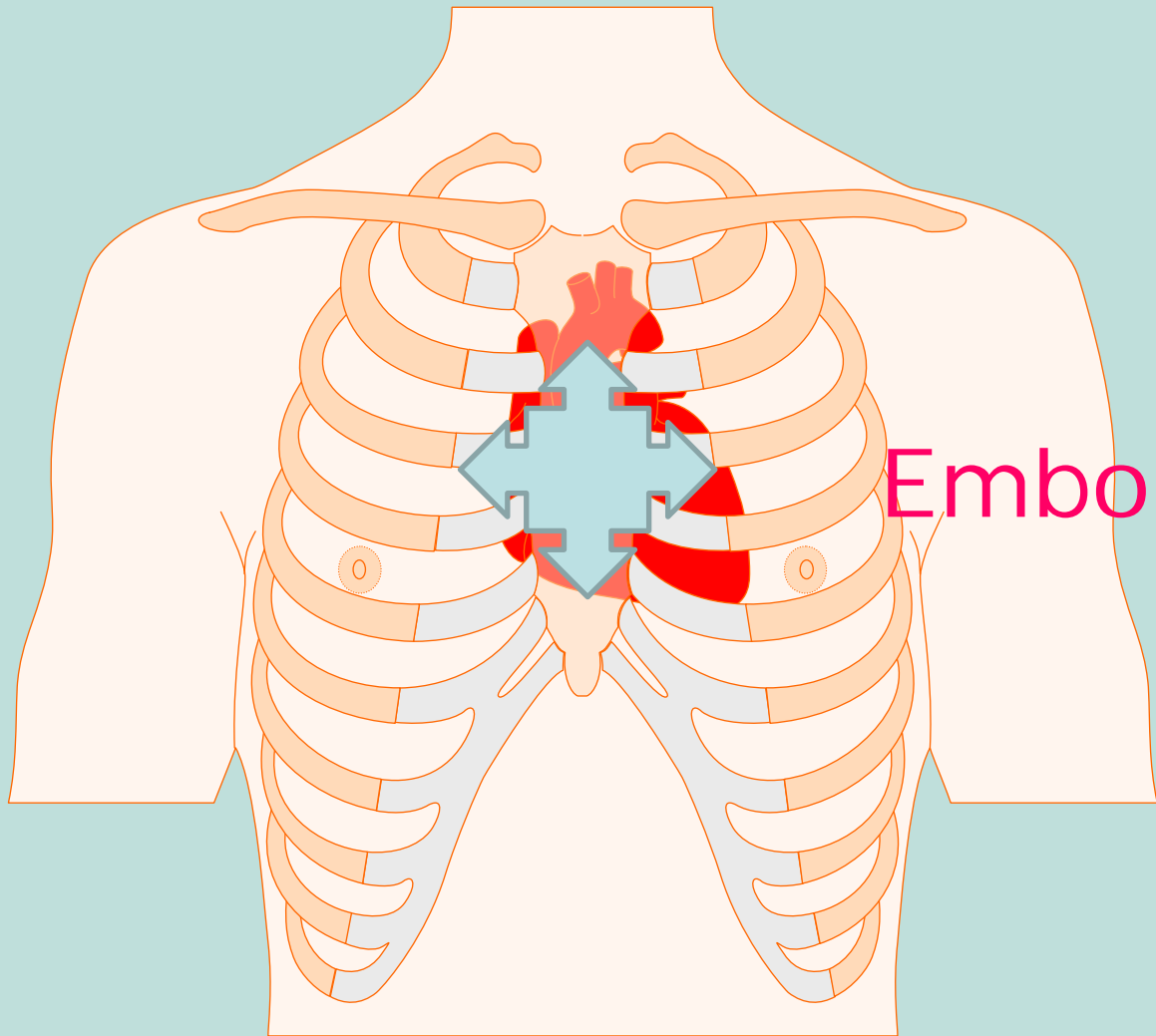


**3.- SCA**





1 ángulo



Embolismos



# Programa REVOLUTION

1.- Dabigatrán etexilato en la prevención del accidente cerebrovascular y manejo de la FA: Estudio RE-LY (rely = confiar): The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)

2.- Dabigatrán etexilato en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda.

3.- Dabigatrán etexilato en la prevención del síndrome coronario agudo: estudio REDEEM



# Prevención del ictus por FA

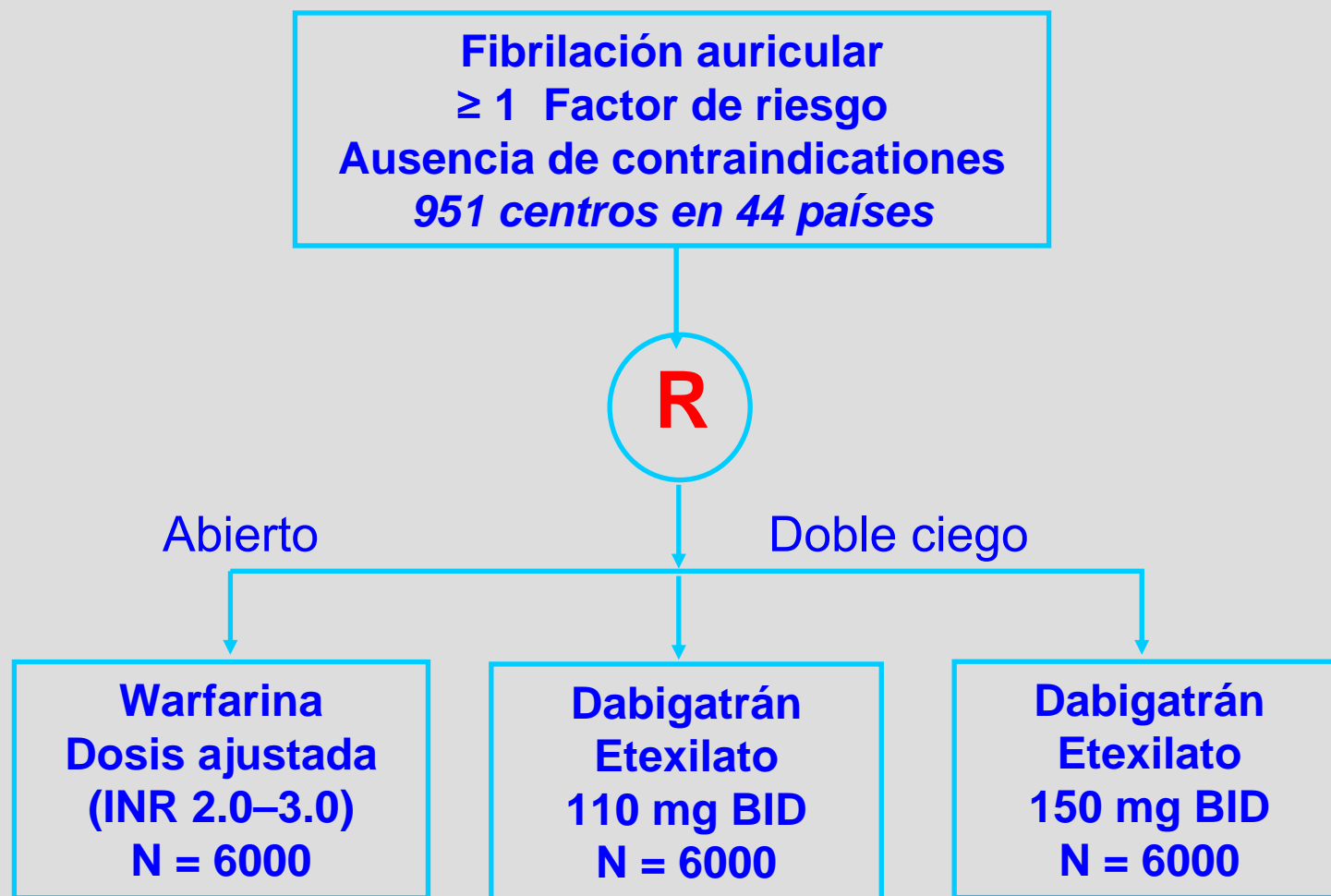
## SPAF = Stroke prevention in atrial fibrillation = RE-LY)

Prevención de ictus en fibrilación auricular.

Prevención a largo plazo de eventos tromboembólicos: ictus y embolismos sistémicos en pacientes con FA y riesgo moderado/alto de ictus

- Inclusión de **18.114 pacientes**: (9 centros en España):
  - **Dabigatran vía oral (110 mg ó 150 mg /2 veces día).**
  - **Warfarina (INR 2.0-3.0).**
  - Duración tratamiento: **20-24 meses.**
- Variable principal eficacia: **Ictus y embolismo sistémico**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**

# RE-LY: Un estudio de No-Inferioridad



Connolly S, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.

Dabigatran is not FDA approved for this indication; for informational purposes only

**Objetivo Primario :**

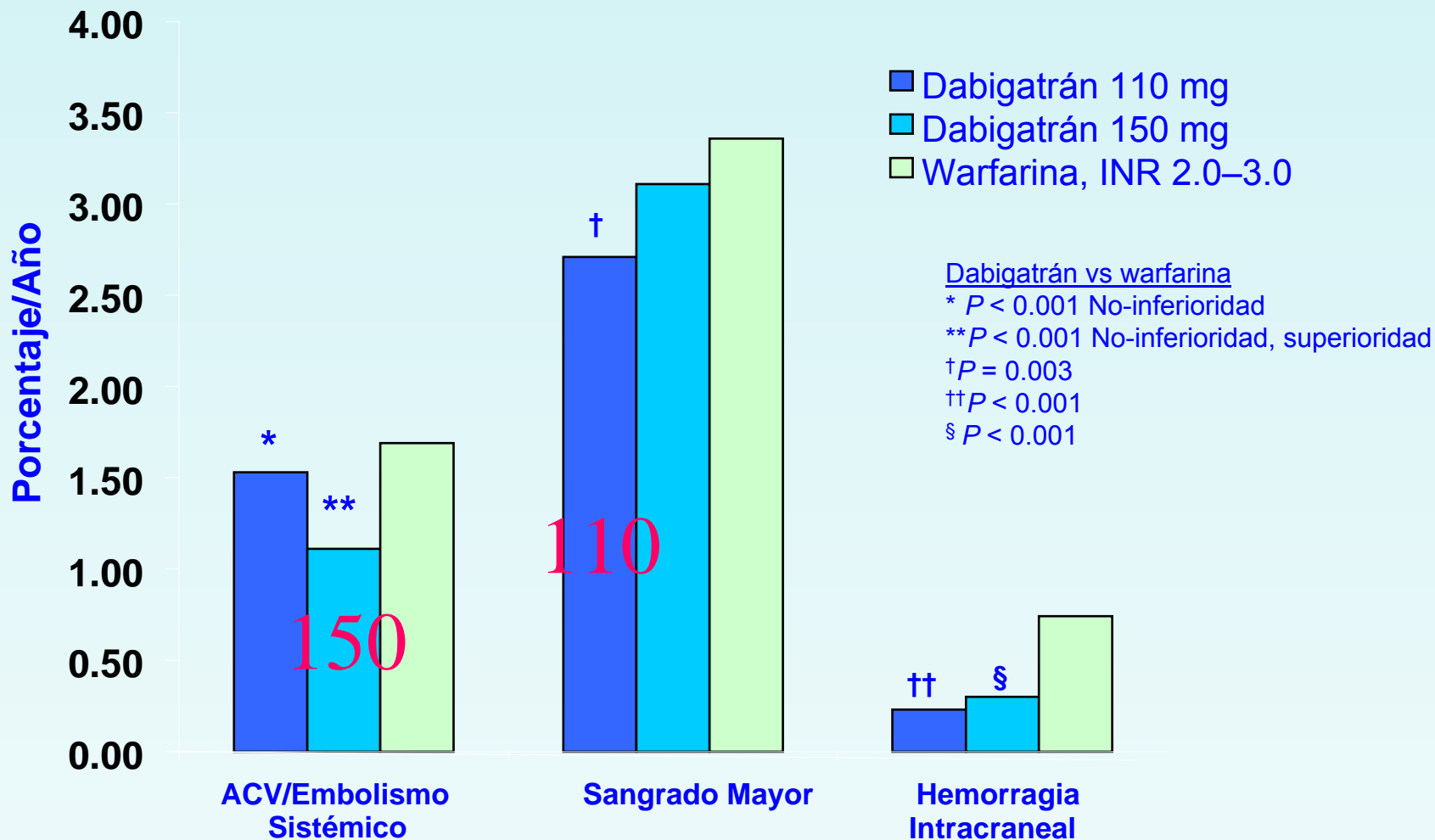
**No inferioridad vs. warfarina**

**Período de observation: mínimo 1, media 2, máximo 3 años**

**Resultado primario: Todos los ACV + embolismos sistémicos**

**Medida de seguridad: sangrado durante el tratamiento.**

# Prevención del ACV en la Fibrilación auricular: Dabigatrán etexilato vs warfarina (RE-LY)



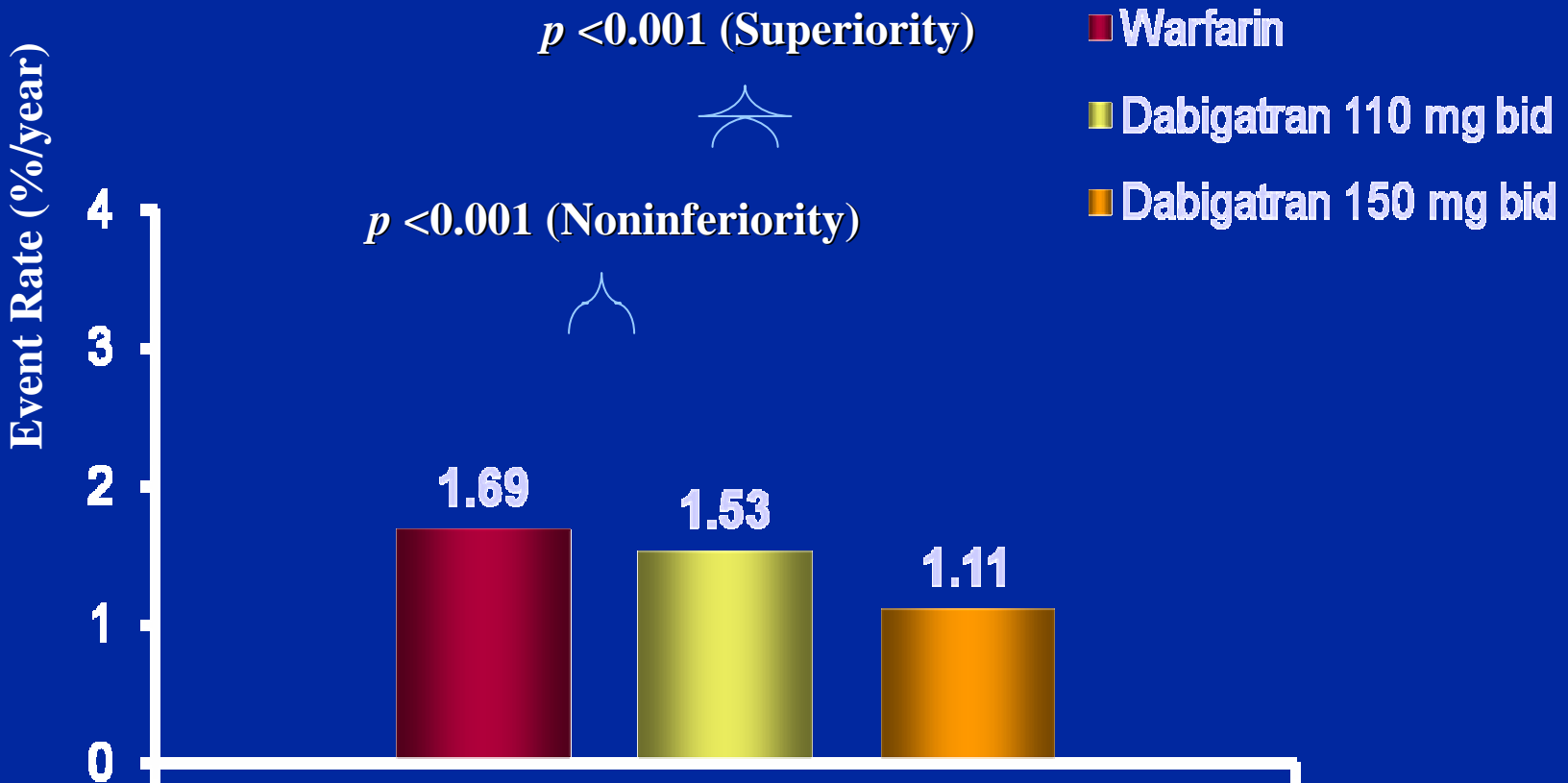
Connolly S, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

Dabigatran is not FDA approved for this indication; for informational purposes only

# El ensayo RE-LY<sup>®</sup>

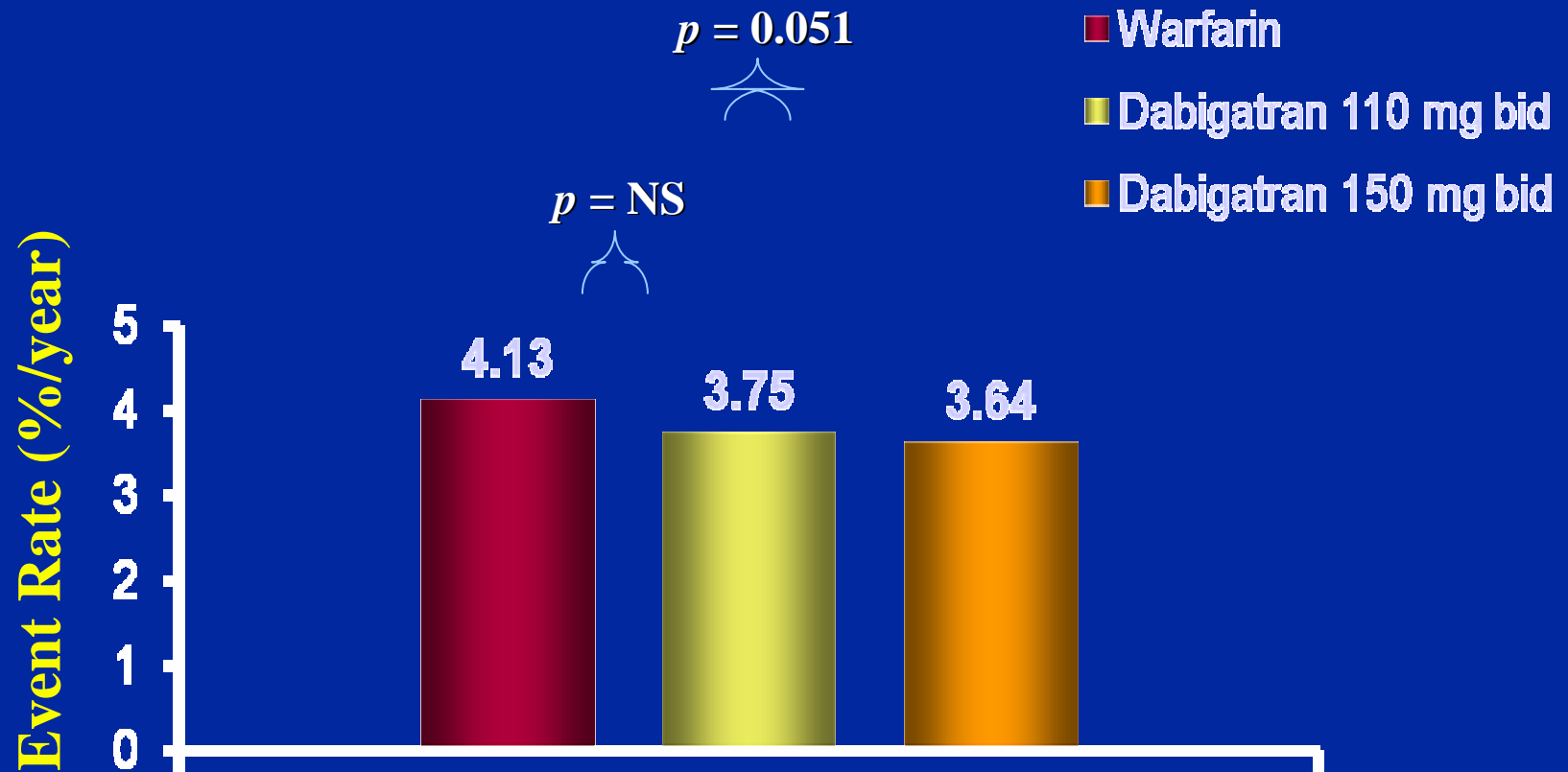
## Resultados primarios

Todos los ACV y Embolismos sistémicos



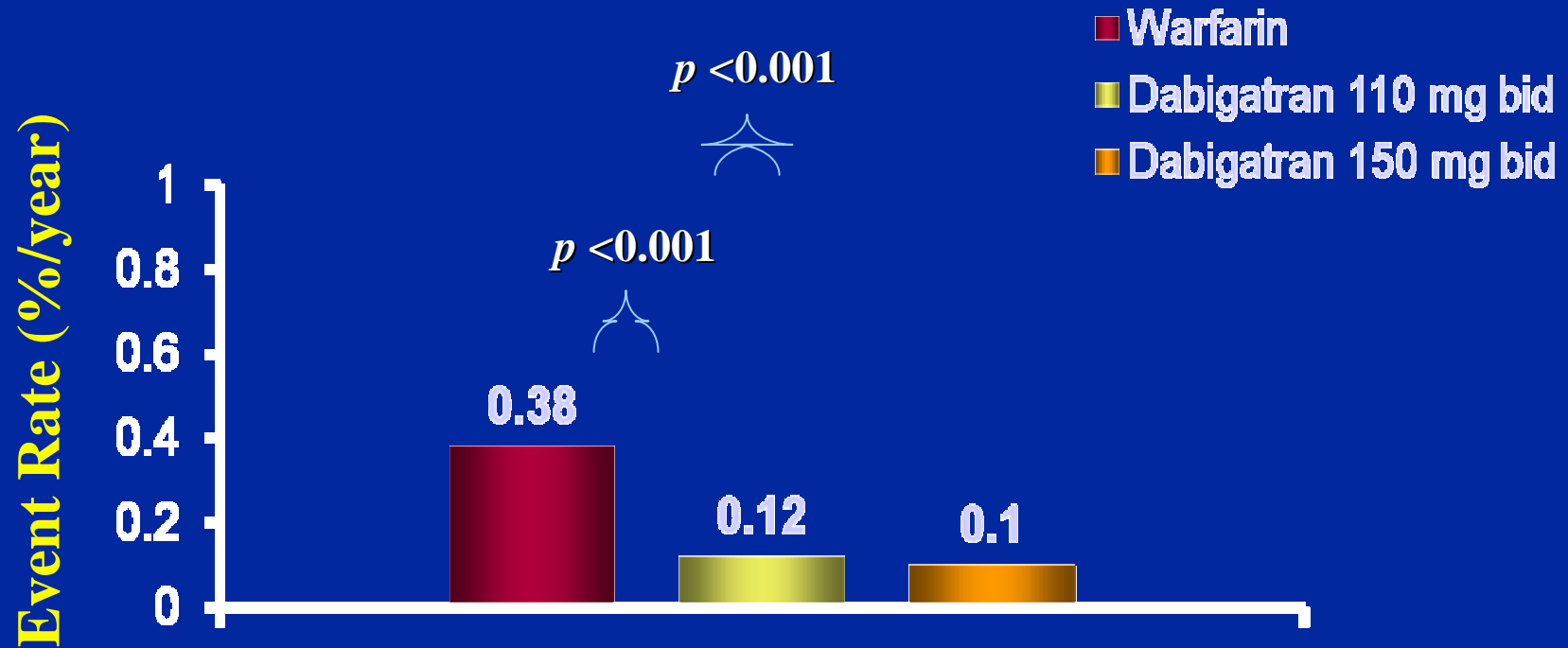
# El ensayo RE-LY<sup>®</sup>

## Todas las causas de Mortalidad



# El ensayo RE-LY<sup>®</sup>

## ACV Hemorrágicos

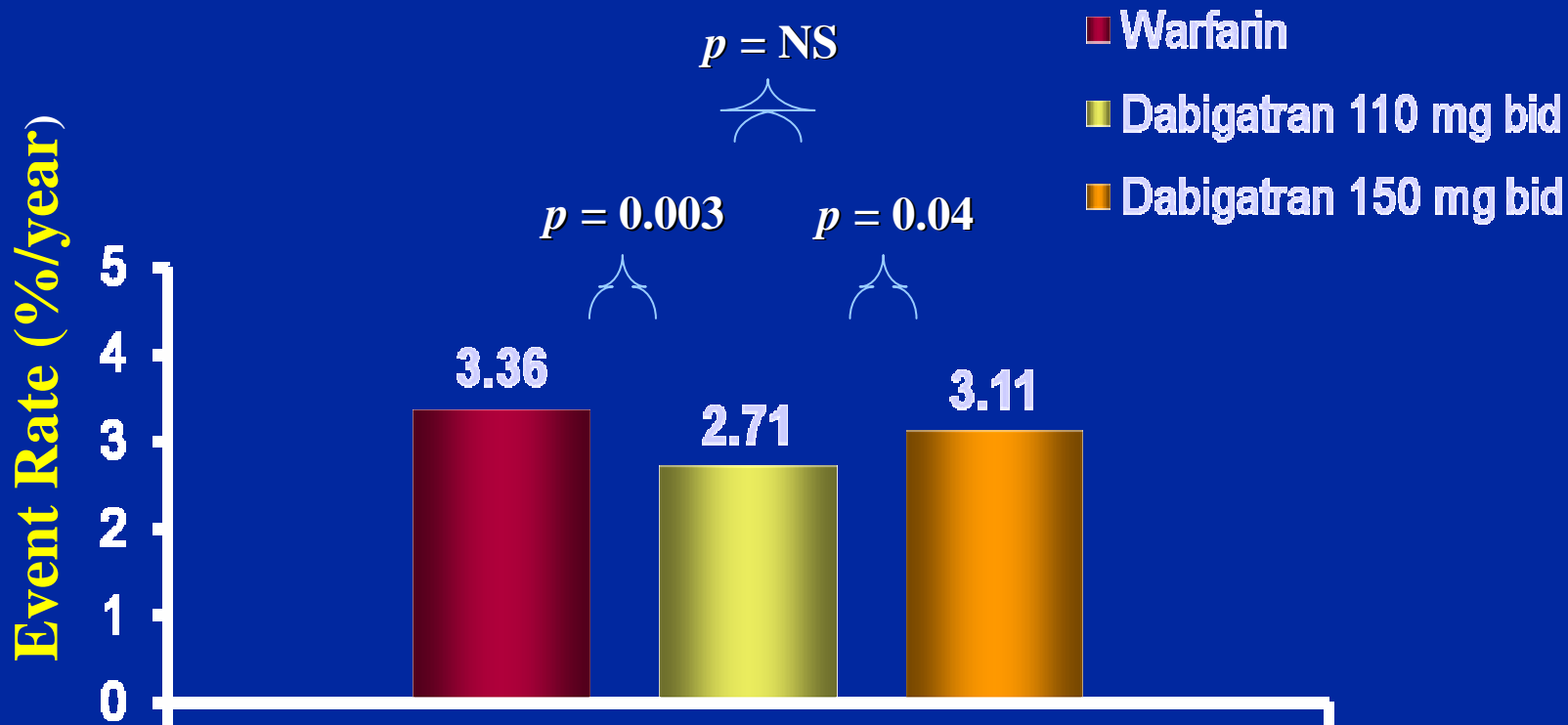




# El ensayo RE-LY<sup>®</sup>

## Episodios de sangrado Mayor

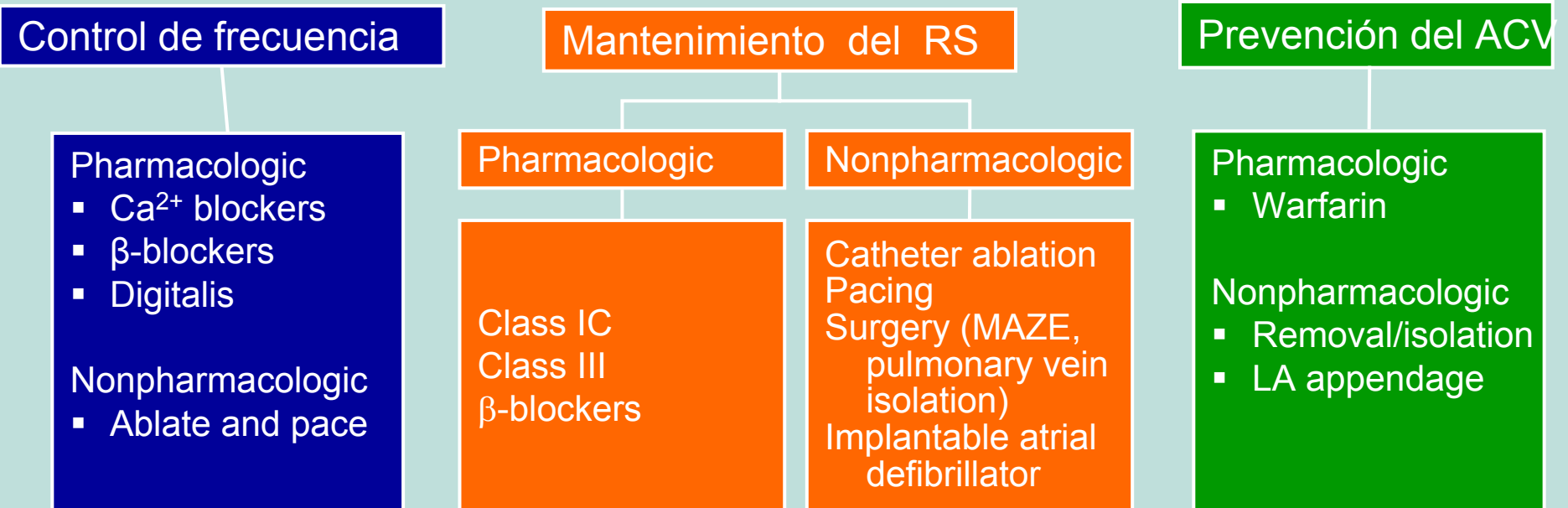
Hgb ↓  $\geq 2$  g/dl or Transfusion  $\geq 2$  units or  
Critical Site



# Conclusiones

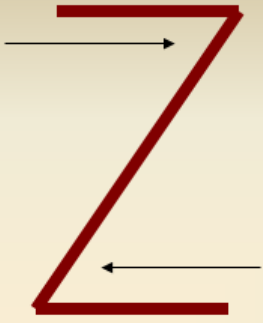
- Dabigatrán etexilato ha reducido simultáneamente los episodios hemorrágicos y trombóticos
- Ambas dosis de dabigatrán ofrecen ventajas distintas y complementarias respecto a warfarina
  - Una dosis de 150 mg dos veces al día tiene una eficacia superior con una tasa de hemorragias similar
  - Una dosis de 110 mg dos veces a día tiene una tasa de hemorragias significativamente menor con una eficacia similar
  - Se apreció un beneficio clínico neto similar entre las dos dosis de dabigatrán

# Opciones de tto en la Fibrilación auricular

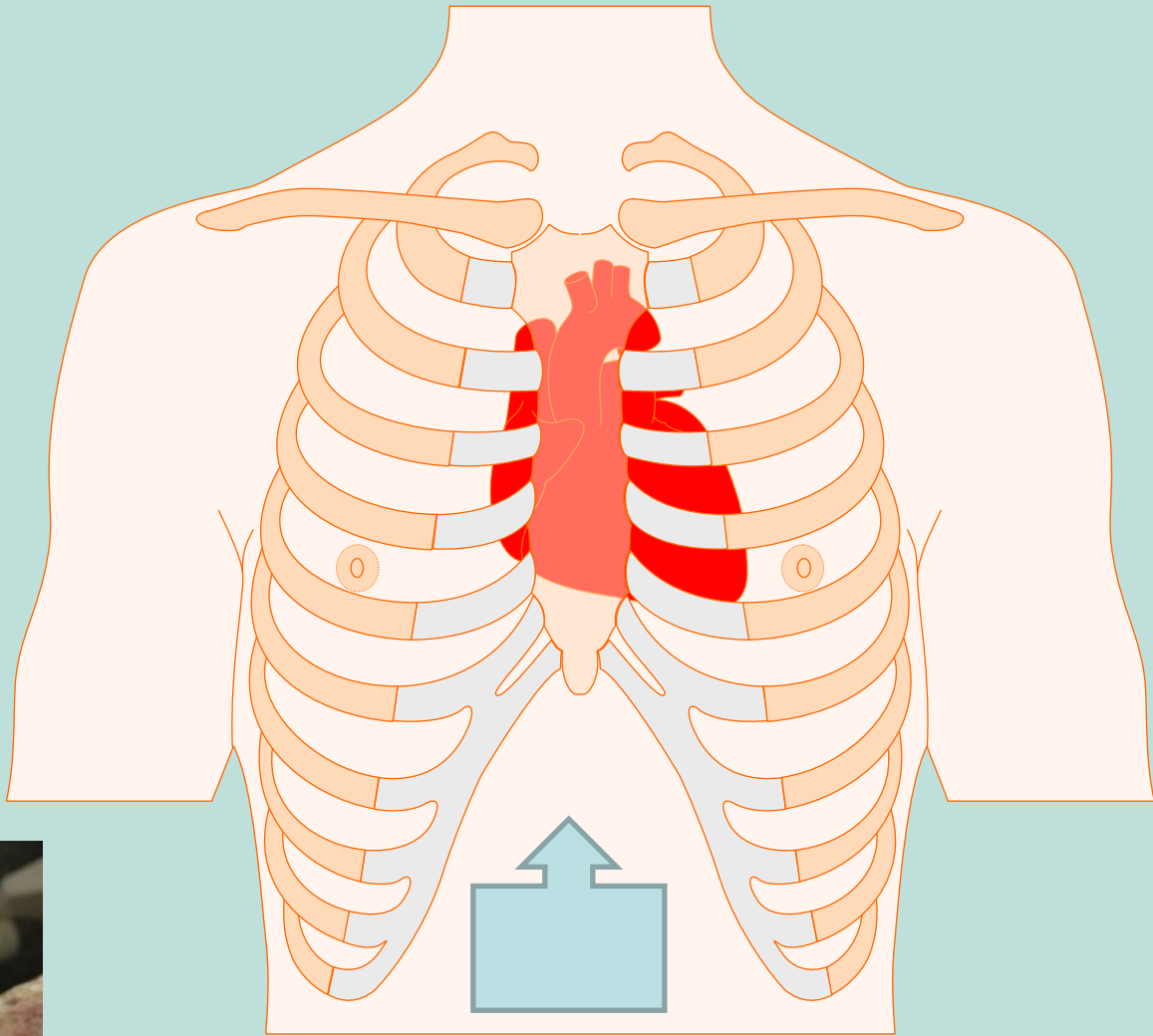


# Drogas usadas en la FA:

- 1.- Dronedarone v amiodarona.
- 2.- Digoxina v Betabloqueantes
- 3.- Acenocumarol v Dabigatrán.



2 ángulos



# Programa REVOLUTION

1.- Dabigatrán etexilato en la prevención del accidente cerebrovascular y manejo de la FA: Estudio RE-LY (rely = confiar)

2.- Dabigatrán etexilato en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda.

3.- Dabigatrán etexilato en la prevención del síndrome coronario agudo: estudio REDEEM

# 1.- Prevención TEV tras cirugía de cadera

- Inclusión de 3.494 pacientes.
  - Europa, Sudáfrica y Australia (11 centros en España).
  - **Dabigatrán 150 y 220 mg** vía oral una vez al día (inicio tratamiento 1- 4 horas post- cirugía).
  - Primer día 75 y 110 mg respectivamente
  - **Exoxaparina 40mg** una vez al día (inicio tratamiento la noche anterior a la cirugía)
  - Duración tratamiento: 28-35 días
  - Variable principal eficacia: total eventos TEV y mortalidad
  - Variable principal seguridad: hemorragia



## 2.- Prevención TEV tras cirugía rodilla

- Inclusión de 2.101 pacientes.
- Europa, Sudáfrica y Australia (11 centros en España)
- **Dabigatrán 150 y 220mg** vía oral una vez al día (inicio tratamiento 1-4 horas post- cirugía).
- Primer día 75 y 110 mg respectivamente.
- **Exoxaparina 40mg** una vez al día (inicio tratamiento la noche anterior a la cirugía)
- Duración tratamiento: 6-10 días
- Variable principal eficacia: total eventos TEV y mortalidad
- Variable principal seguridad: hemorragias





## 3.- Prevención TEV tras cirugía rodilla

- Inclusión de 2.615 pacientes.
- Centros de USA
- **Dabigatrán 150 y 220mg** vía oral una vez al día (inicio tratamiento 6-12 horas tras cirugía).
- Primer día 75 y 110 mg respectivamente.
- **Enoxaparina 30 mg dos veces/día** (inicio 12-24 h. tras cirugía)
- Duración tratamiento: 12-15 días
- Variable principal eficacia: total eventos TEV y mortalidad
- Variable principal seguridad: hemorragias



## 4.- Prevención secundaria TEV

Prevención **a largo plazo** de los síntomas de TVP y EP en pacientes con historia previa de TVP o EP o factores de riesgo de TVP.

- Inclusión de 2.000 pacientes (8 centros en España)
- **Dabigatrán 150 mg vía oral dos veces al día**
- **Warfarina (INR 2.0-3.0)**
- Duración tratamiento: **18 meses**
- Variable principal eficacia: TVP sintomático recurrente, Embolia Pulmonar y mortalidad
- Variable principal seguridad: hemorragias

Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. ISTH 2011; July 28, 2011; Kyoto, Japan. Abstract O-TH-033

Estudios, Cirugía, nº de pacientes y duración del tto.	<u>Tratamiento</u>		<u>Eficacia: dabigatrán vs enoxaparín</u>		<u>Seguridad</u>	
<p><b>RE-NOVATE</b> Cadera: n = 2651 valorables para eficacia 28–35 días</p> <p><b>RE-MODEL</b> Rodilla n = 1541 valorables para eficacia 6–10 días</p> <p><b>RE-MOBILIZE</b> Rodilla n = 1896 valorables para eficacia 12–15 días</p>	<p><u>dabigatrán</u></p> <p>220 mg al día</p> <p>150 mg al día</p> <p>220 mg al día</p> <p>150 mg Al día</p> <p>220 mg al día</p> <p>150 mg al día</p>	<p><u>enoxaparina</u></p> <p>40 mg al día</p> <p>40 mg al día</p> <p>30 mg c/12 h</p>	<p>TV asintomática</p> <p>6.0% vs 6.7% RR 10.5% 'no-inferioridad'</p> <p>8.6% vs 6.7% RRR -28% 'no-inferioridad'</p> <p>36.4% vs 37.7% RR 3.5% 'no-inferioridad'</p> <p>40.5% vs 37.7% RR -7.4% 'no-inferioridad'</p> <p>31.1% vs 25.3% RR -29% 'inferioridad' (p = 0.023)</p> <p>33.7% vs 25.3% RRR -33% 'inferioridad' (p &lt; 0.001)</p>	<p>TEV clínico</p> <p>1.0% vs 0.4%</p> <p>0.9% vs 0.4%</p> <p>0.15% vs 1.3%</p> <p>0.6% vs 1.3%</p> <p>0.6% vs 0.7%</p> <p>0.7% vs 0.7%</p>	<p><u>Sangrado Mayor</u></p> <p>2.0% vs 1.6%</p> <p>1.3% vs 1.6%</p> <p>1.5% vs 1.3%</p> <p>1.3% vs 1.3%</p> <p>0.6% vs 1.4%</p> <p>0.6% vs 1.4%</p>	<p><u>Sangrado relevante</u></p> <p>6.2% vs 5.0%</p> <p>6.0% vs 5.0%</p> <p>7.4% vs 6.6%</p> <p>8.1% vs 6.6%</p> <p>3.3% vs 3.8%</p> <p>3.1% vs 3.8%</p>



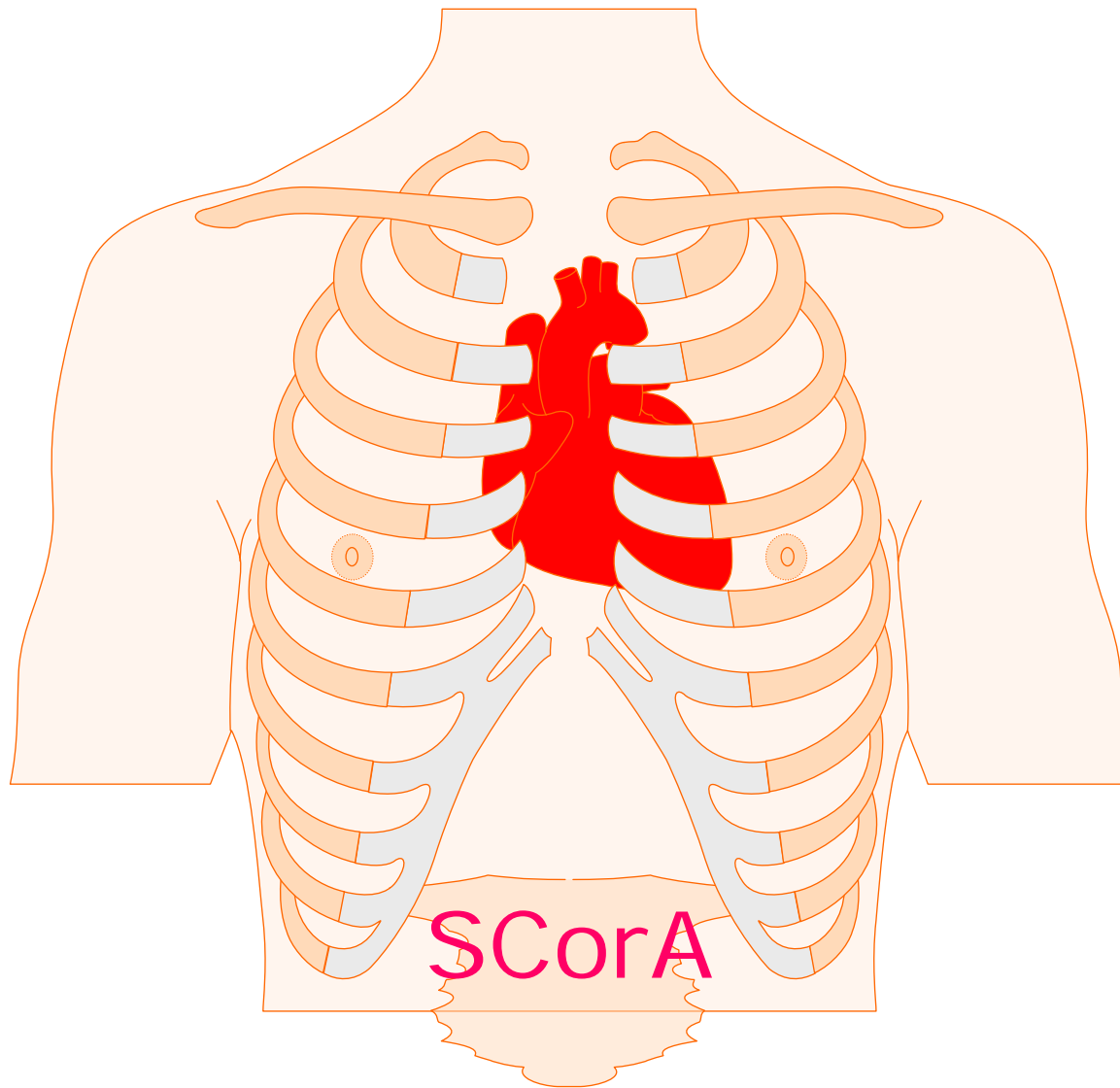
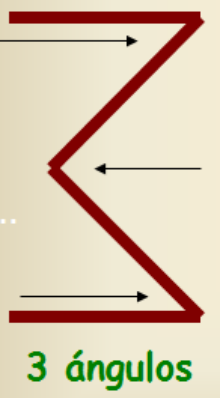
## 5.- Tratamiento TEV

Tratamiento agudo de los pacientes con trombosis venosa profunda:

- Inclusión de 2.500 pacientes (8 centros en España)
- Dabigatrán 150 mg vía oral dos veces al día
- Warfarina (INR 2.0-3.0)
- Tratamiento inicial 5-10 días con anticoagulante parenteral
- Duración tratamiento : 6 meses
- Variable principal eficacia: TEV sintomático recurrente y mortalidad
- Variable principal seguridad: hemorragias

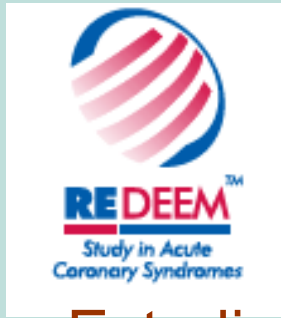
Schulman S, et al, RECOVER study. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361: 2342–52.

Estudio, nº pacientes, duración del tto. TEV agudo	Tratamiento		Eficacia dabigatrán vs warfarina		Seguridad
	dabigatrán	warfarina			
RE-COVER n = 2539 valorables para eficacia 6 meses	150 mg c/12 horas	INR: 2.0-3.0	2.4% vs 21% IC: -0.8 a 1.5 No-inferioridad	95% vs 9.8%	1.6% vs 1.9%    16.1% vs 21.9%



# Programa REVOLUTION

- 1.- Dabigatrán etexilato en la prevención del accidente cerebrovascular y manejo de la FA: Estudio RE-LY (rely = confiar)
- 2.- Dabigatrán etexilato en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda.
- 3.- Dabigatrán etexilato en la prevención del síndrome coronario agudo: estudio REDEEM



# Síndrome Coronario Agudo (SCorA y FA)

Estudio de búsqueda de dosis de dabigatran en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) con factores de riesgo tratados con AAS y clopidogrel.

**1.800 pacientes.**

- Se estudian 4 dosis de dabigatrán (+ aspirina y clopidogrel)
- Duración tratamiento: **6 meses.**
- Variable principal eficacia: eficacia
- Variable secundaria: Biomarcadores de la actividad coagulante.
- Variable principal seguridad: **hemorragias.**

Olderen J et al, for de RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial Eur Heart J 2011 May 7. [Epub ahead of print]





**REDEEM**<sup>TM</sup>  
Study in Acute  
Coronary Syndromes

# Síndrome Coronario Agudo (SCorA)

End point	Placebo, n=371 (%)	50mg/12h, n=369 (%)	75mg/12h, n=368 (%)	110mg/12h, n=406 (%)	150mg/12h, n=347 (%)
End point primario	2.4	3.5	4.3	7.9	7.8
Hemorragia mayor	0.5	0.8	0.3	2.0	1.2
Muerte CV, infarto o ictus	3.8	4.6	4.9	3.0	3.5

An aerial photograph showing a coastline. On the left, a large, dark bay or inlet is visible, with a river or stream flowing into it from the top. The land on the right is a mix of green vegetation and light brown, sandy or rocky terrain. The text is overlaid on the right side of the image.

## 4.- INDICACIONES DEL DABIGATRÁN

# Indicaciones derivadas del programa RE-VOLUTION

(admitidas por la FDA y la EMA)

- 1.- **Prevención primaria de TEV** en adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla. Surge de los estudios: RE-MODEL y RE-NOVATE.
- 2.- **Prevención del ictus y de la embolia sistémica** en adultos con FA no valvular con uno o más de los factores de riesgo considerados en el sistema de puntuación CHADS. Surge del RE-LY.

Además de las indicaciones derivadas del programa  
**RE-VOLUTION** se justifica su uso en:

(derivadas de problemas con otros anticoagulantes):

- 1.- En pacientes alérgicos, o con intolerancia a los dicumarínicos, o que se hayan diagnosticado de necrosis por dicumarínicos.
- 2.- Resistencia a los dicumarínicos.
- 3.- En pacientes con trombopenia por heparina.

Y tiene especial connotación su uso en circunstancias que requieren anticoagulación transitoria como:

---

- 4.- Preparación para cardioversión. Se debe prolongar tras la cardioversión por FA o flutter auricular al menos 4 semanas.
- 5.- Profilaxis después de intervenciones quirúrgicas y tras ingreso hospitalario de enfermedades médicas.
- 6.- Profilaxis postcirugía de cadera y rodilla.
- 7.- Profilaxis postraumatismos de miembros inferiores.
- 8.- Profilaxis de la trombosis venosa en el vuelo aéreo.
- 9.- En los pacientes con FA con anticoagulación y antiagregación asociados, como ocurre en presencia de stents.

# Circunstancias especiales a investigar o confirmar en la anticoagulación con Dabigatrán:

---

- 1.- Anticoagulación en **prótesis metálicas** y cuerpos extraños endovasculares, ya demostrada en estudios con animales.
- 2.- **Síndrome antifosfolípido.**
- 3.- Hipercoagulabilidad en el **cáncer.**
- 4.- Tratamiento combinado con antiagregantes en pacientes con stents, demostrado en un subestudio del estudio RE-LY.

# 5.- Contraindicaciones.



# CONTRAINDICACIONES-I

- 1.- La contraindicación más importante de cualquier anticoagulante es **el sangrado activo**.
- 2.- Contraindicada en **alergias** demostradas al fármaco.
- 3.- Dabigatrán requiere precaución cuando se usa en combinación con inhibidores potentes de **la P-glicoproteína** o inductores de la misma como la amiodarona, rifampicina, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina.
- 4.- Durante el **embarazo, lactancia y edad pediátrica** no ha sido analizado.
- 5.- En pacientes en **diálisis o con insuficiencia renal crónica avanzada** no se aconseja su uso (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).



## CONTRAINDICACIONES-II:

- 6.- En situaciones clínicas en las que **no se precise anticoagulación** como trombopenias y diversas coagulopatías hereditarias o adquiridas.
- 7.- **En la insuficiencia hepática**, ya que per se es una situación donde suele coexistir una deficiente coagulación con trombopenia.
- 8.- **El rechazo del paciente** al tratamiento anticoagulante con los dicumarínicos es una situación a balancear y determina una explicación comparativa con los nuevos anticoagulantes orales.
- 9.- **Expectativas de vida corta y muy pobre calidad de vida** podrían considerarse contraindicaciones.

## 6.- Efectos secundarios. Antídotos.



# EFECTOS SECUNDARIOS:

## Sangrado agudo:

- a.- Hemorragia con riesgo de muerte.
- b.- Hemorragia mayor.
- c.- Hemorragia menor.

# EFFECTOS SECUNDARIOS



## Sangrado crónico:

S. Heyde: E. Aórtica (FA) + angiodisplasias.

1.- Zakai NA et al. A Prospective Study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort. Arch Intern Med. 2005; 165: 2214-20.

2.- Bini EJ, Rajapaksa RC, Weinshel EH. Positive Predictive Value of Fecal Occult Blood Testing in Persons Taking Warfarin. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1586-92.

# Seguridad en el estudio RE-LY

Variable	Dabigatrán 110 mg (%)	Dabigatrán 150 mg (%)	Warfarina (%)
Dispepsia*	11.8	11.3	5.8
Disnea	9.3	9.5	9.7
Dizziness	8.1	8.3	9.4
Edema Periférico	7.9	7.9	7.8
Fatiga	6.6	6.6	6.2
Tos	5.7	5.7	6.0
Dolor torácico	5.2	6.2	5.9
Artralgia	4.5	5.5	5.7
Dolor de espalda	5.3	5.2	5.6
Nasofaringitis	5.6	5.4	5.6
Diarrea	6.3	6.5	5.7
Fibrilación auricular	5.5	5.9	5.8
ITU	4.5	4.8	5.6
ALT/AST > 3x ULN	2.1	1.9	2.2

\* $P < 0.001$  para cualquier dosis de dabigatrán vs warfarina

# Antídotos

## Medidas a seguir si existe sangrado activo con dabigatrán:

- 1.- **No hay un antídoto específico** para el dabigatrán<sup>1</sup>, lo que es habitual en el caso de los anticoagulantes nuevos.
- 2.- En caso de sangrado activo, se debe **interrumpir** el tratamiento e investigar el origen de la hemorragia<sup>1</sup>.
- 3.- Como dabigatrán se elimina principalmente por **vía renal**, se debe mantener al paciente bajo control de **diuresis** el tiempo suficiente<sup>1</sup>.

1. Pradaxa®. Ficha Técnica EMEA

# Antídotos

## Medidas a seguir si existe sangrado activo con dabigatrán

- 4.- Se debe estudiar la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado, p. ej. **hemostasia quirúrgica** o transfusión de **plasma fresco** congelado<sup>1</sup>.
- 5.- **El dabigatrán se puede eliminar mediante diálisis**, pero no hay indicios, derivados de estudios clínicos, que recomienden el uso de la diálisis<sup>1</sup>

1. Pradaxa®. Ficha Técnica EMEA

# Antídotos:

## Medidas a seguir si existe sangrado activo con anticoagulantes

- 1.- No existe un antídoto específico para la mayoría de los anticoagulantes.
- 2.- En caso de complicaciones por hemorragia, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen de la hemorragia.
- 3.- La **heparina sódica** puede neutralizarse con con sulfato de protamina.
- 4.- Los dicumarínicos requieren vitamina K, pero su efecto tarda varias horas.
- 5.- Se debe estudiar la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado, p. ej. **hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado**.



# 7.- Conclusiones.

Faro de Maspalomas  
1935



# Características del anticoagulante ideal



Predecible



Fija



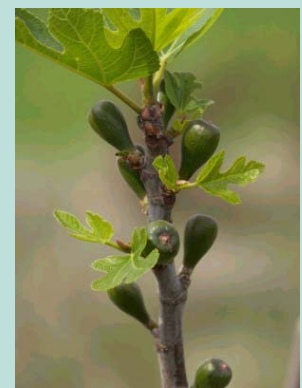
Supervisión



Interacciones



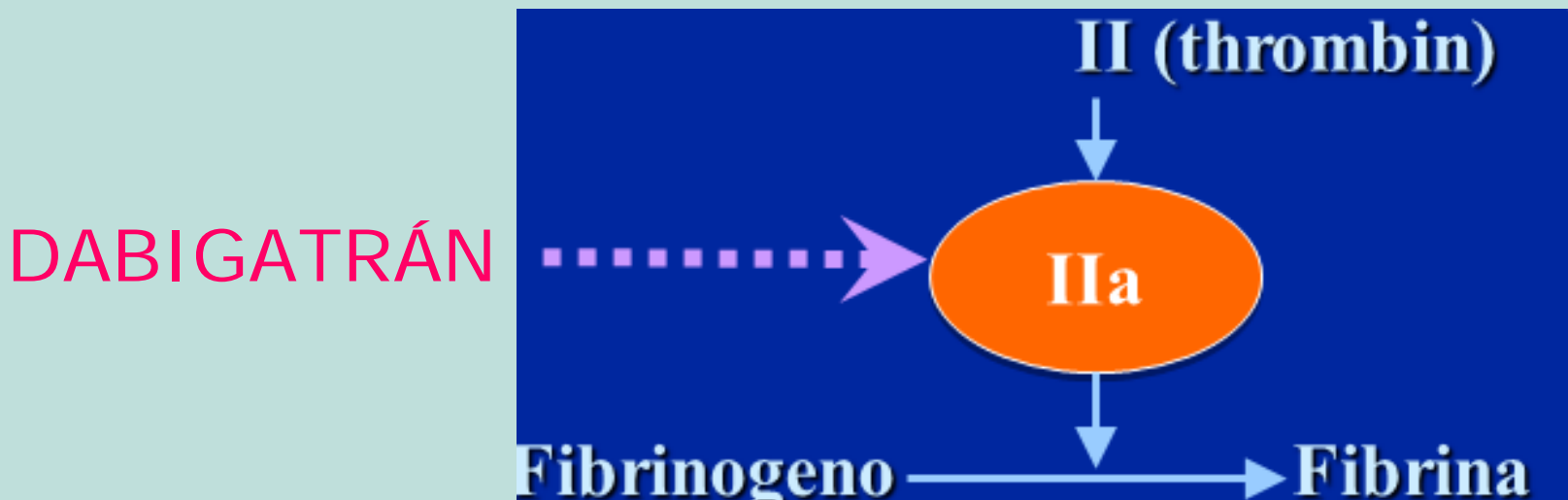
Trombopenia



Tiempo<sup>82</sup>

# Conclusiones-I

- 1.- La inhibición directa de la trombina (IDT) es una **aproximación** bien establecida para el tto anticoagulante, que ha sido demostrada en grandes ensayos y por la experiencia clínica.



# Conclusiones-II

- 2.- Dabigatrán etexilato es un nuevo y prometedor IDT oral:
  - Conveniencia de **una dosis oral fija**, sin necesidad de **monitorizar** coagulación o plaquetas.
  - La **EMA y la FDA** han aprobado su uso en la prevención del TEV en pacientes que han recibido una prótesis total electiva de cadera o de rodilla y en la profilaxis de embolismos relacionados con FA no valvular.

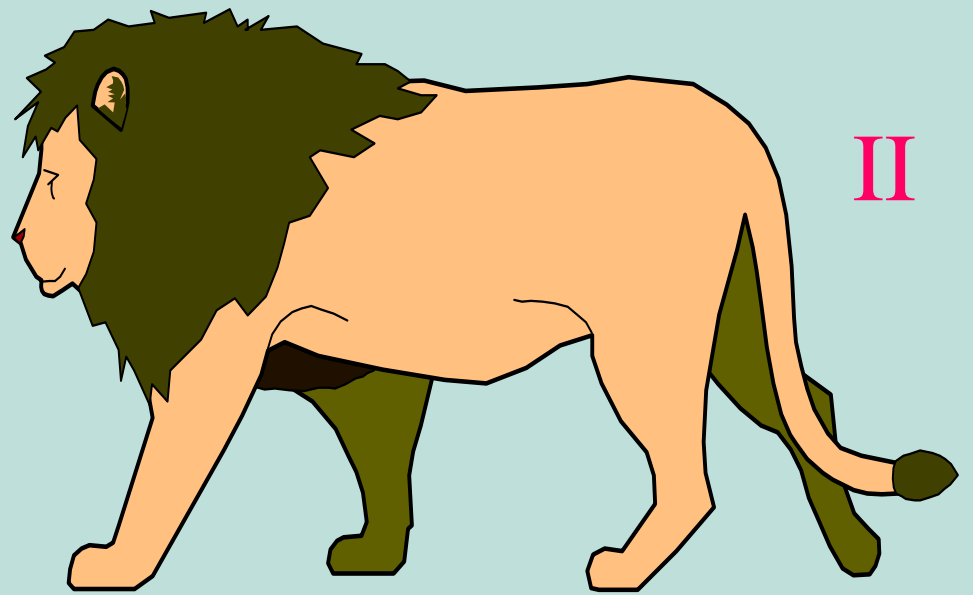
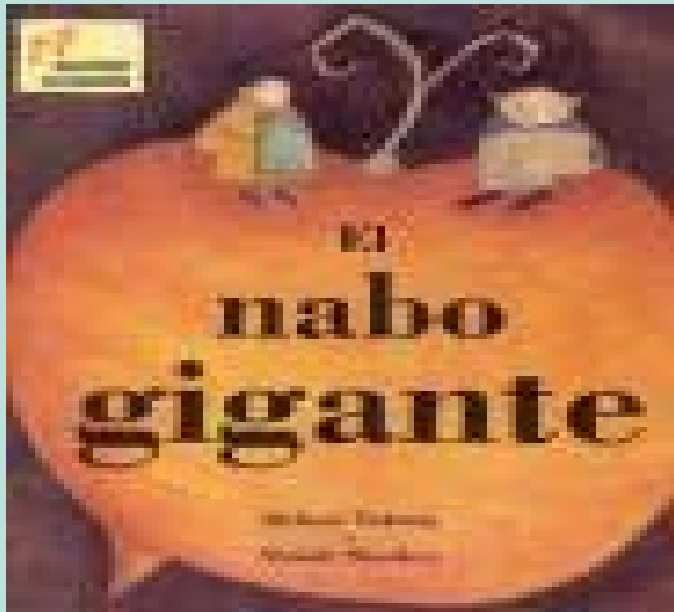
# Conclusiones-III

- 3.- El programa RE-VOLUTION™ ha investigado el dabigatrán etexilato para:
  - 1.- Prevención primaria y secundaria del **TEV**.
  - 2.- Tratamiento de la **TV aguda**
  - 3.- Prevención del **ACV** en pacientes con fibrilación auricular.
  - 4.- Prevención secundaria de eventos cardíacos en pacientes con **S Cor A**.

# REFLEXIONES-I

---

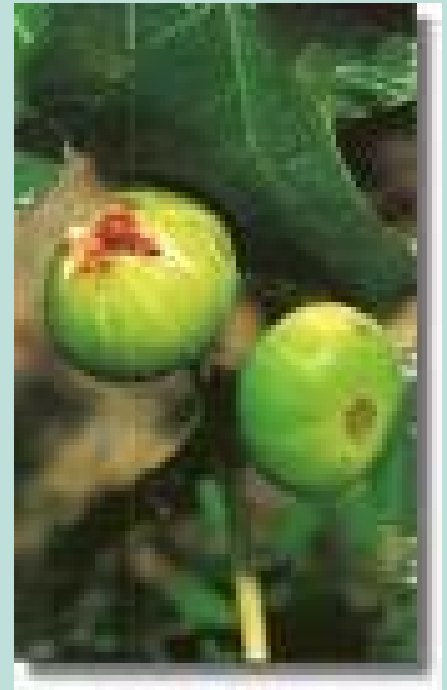
- El ser humano que a los 50-60 años piensa y actúa igual que cuando tenía 20 años sin duda ha perdido 30-40 años de su vida.
- Muhammad Ali.



La categoría de **vencido** se obtiene después de haber luchado y eso le diferencia del desertor y del cobarde

**Totorota** se murió  
en el tronco de una higuera  
con una escopeta en la mano  
apuntándole a una breva

III





# Frecuencia cardíaca = 6 lpm

[www.palmarojatours.com](http://www.palmarojatours.com)

Gracias por  
vuestra  
atención



I will survive Parte 1.mp3

IV

