

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

## REMI-Nº 1 (Dabigatrán etexilato. Fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica)

Los resúmenes REMFI son documentos de consulta cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUIA, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

### INTRODUCCIÓN /PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

#### 1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Proporcionar información sobre la utilización de Dabigatrán en la fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

#### 2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE DABIGATRÁN

<b>DABIGATRÁN ETEXILATO:</b> Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos de la trombina (código ATC: B01AE)	
<b>Presentaciones</b>	DABIGATRÁN 110 mg cápsulas DABIGATRAN 150 mg cápsulas
<b>Acción</b>	Es un inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina permite la conversión del fibrinógeno en fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. También inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.
<b>Indicaciones autorizadas en España</b>	Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.  Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictus previo o ataque isquémico transitorio</li> <li>- Insuficiencia cardíaca sintomática <math>\geq</math> Clase 2 escala New York Heart</li> </ul>

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

	<p>Association (NYHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad <math>\geq 75</math> años</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Hipertensión</li> </ul> <p>Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la Embolia Pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos (indicación no incluida en la prestación del Sistema Nacional de Salud).</p>
<b>Farmacocinética</b>	Eliminación renal
<b>Ajuste de dosis</b>	<p>La dosis recomendada es de 150 mg 2 veces al día, pudiendo considerarse individualmente y la dosis de 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CICr 50-80 ml/min) o moderada (CICr 30-50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr &lt;30 ml/min) está contraindicado.</p>
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Insuficiencia renal grave (ACr &lt; 30 ml/min)</p> <p>Hemorragia activa clínicamente significativa</p> <p>Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor.</p> <p>Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante</p> <p>Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia</p> <p>Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona</p> <p>Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante</p>
<b>Precauciones</b>	<p>La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (&gt; 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución.</p> <p>Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la función renal calculando el CICr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CICr &lt; 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.</p> <p>Debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria.</p>
<b>Efectos secundarios</b>	Los que se dan con mayor frecuencia son los episodios de sangrado
<b>Interacciones</b>	Principalmente con aquellos medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante.
<b>Teratogenicidad</b>	<p>No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas.</p> <p>No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento.</p>

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

### 3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Respecto a la prescripción del tratamiento con dabigatrán etexilato dentro del Sistema Nacional de Salud, desde el 1 de noviembre de 2011 todas sus presentaciones se someten al VISADO por parte de la Inspección médica con objeto de garantizar el uso racional de este medicamento y según lo dispuesto en el real decreto 618/2007. En cuanto a la indicación autorizada "Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: - Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos - Insuficiencia cardiaca sintomática mayor o igual a Clase 2 escala (NYHA)- Edad mayor o igual a 75 años – Diabetes mellitus - Hipertensión" viene regulada por las Instrucciones 2/2015 sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de los anticoagulantes orales dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

### 4.- PROBLEMA DE SALUD

La fibrilación auricular es una de las arritmias más frecuentes en las consultas médicas y para su manejo las guías de práctica clínica<sup>1</sup> recomiendan revertir al paciente a ritmo sinusal, especialmente en sujetos que están sintomáticos por la arritmia o en pacientes jóvenes.

La cardioversión a ritmo sinusal puede ser farmacológica (empleando fármacos antiarrítmicos) o eléctrica y la complicación más frecuente de ambos procedimientos es la embolia (periférica o ictus).

Para evitar esta complicación se recomienda, administrar al paciente, tratamiento anticoagulante, sobre todo en dos casos:

- 1.- En el caso en que el paciente lleve más de 48 horas con síntomas de arritmia.
- 2.- Cuando el paciente desconoce desde cuando sufre episodios arrítmicos.

Se diferencian las siguientes opciones de cardioversión eléctrica:

- a) Cardioversión precoz (inminente): Anticoagulación entre el día 1 y 5 antes de la cardioversión. Ésta conlleva la realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) en los casos en que el paciente lleve más de 48h o desconoce la duración de la arritmia o cuando el protocolo del centro así lo aconseje.
- b) Cardioversión diferida o programada: Anticoagulación 3 semanas antes de la cardioversión. No conlleva obligatoriamente la realización de ETE previa a la cardioversión eléctrica.

La escala recientemente propuesta para evaluación de riesgo tromboembólico es la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS<sub>2</sub> < 2.

Está aceptado que los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0-1, según las guías actuales, no requieren anticoagulación de forma indefinida una vez realizada la cardioversión. Los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 requieren anticoagulación indefinida.

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

## 5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

En el estudio RE-LY se incluyeron 18.113 pacientes con fibrilación auricular no valvular y se comparó la eficacia a la hora de prevenir ictus del tratamiento anticoagulante convencional con warfarina frente al tratamiento con dabigatrán, en el que a su vez se probaron las dosis de 110 mg/12 horas y de 150 mg/12 horas. El diseño del protocolo permitía la realización de cardioversión eléctrica, aunque se recomendaba la realización previa de un ecocardiograma transesofágico, en especial en los pacientes con tratamiento con dabigatrán.

Los resultados del estudio RE-LY han sido ampliamente divulgados, el tratamiento con dabigatrán fue tan seguro como la warfarina a la hora de prevenir las posibles embolias asociadas a la cardioversión independientemente de si se había hecho o no estudio transesofágico.

Estos datos no nacen de un estudio bien diseñado con el fin específico de valorar la eficacia del dabigatrán en la cardioversión eléctrica, sino de un subestudio de otro gran ensayo realizado con otra finalidad.

En el subestudio del ensayo RELY2 se sugiere fuertemente/concluye que dabigatrán no es inferior a warfarina en la prevención del episodio embólico pericardioversión en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Este subestudio analizó los datos de casi 2.000 cardioversiones que se llevaron a cabo en cerca de 1.300 pacientes que estaban incluidos en el ensayo RELY. Los pacientes podían recibir tratamiento con dabigatrán 110 mg o 150 mg /12 horas o warfarina con INR entre 2 y 3 desde al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión y como ya adelantaba, la anticoagulación con cualquiera de las dosis con dabigatrán era igual de eficaz que la warfarina en evitar el desarrollo de ictus provocado por la cardioversión.

En la actualización de la guía de la European Heart Rhythm Association en el uso de nuevos antiacoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular, se muestra una propuesta del diagrama de cambio de unos anticoagulantes a otros (ANEXO II)

## CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

### 1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La prescripción de este medicamento se ajustará a un subgrupo de pacientes que cumplan todas las condiciones siguientes:

- 1.- Paciente con fibrilación auricular con una duración de la arritmia de más de 48 horas y/o de duración no precisada que van a ser sometidos a cardioversión eléctrica.
- 2.- Pacientes con FANV (se descarta la presencia de valvulopatía)
- 3.- Pacientes con escala de riesgo tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 0-1
- 4.- Pacientes con aclaramiento de creatinina establecido según ficha técnica y sin contraindicación a este fármaco

Esta opción farmacológica puede que acorte el tiempo entre el inicio de la arritmia y la cardioversión eléctrica por obtener anticoagulación en rango de forma más rápida que con los AVK.

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

La prescripció de dabigatrán etexilato para la indicación de fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica en los centros sanitarios de la Conselleria de Sanidad deberá realizarse por el facultativo especialista que indica la cardioversión según circuito establecido en el Departamento de Salud asociando al diagnóstico CIE9 correspondiente (CIE9 asociado en Abucasis: 99.61-Cardioversión).

Los Departamentos de Salud deberán remitir el circuito establecido para el procedimiento de cardioversión eléctrica, incluyendo quien realiza la indicación o continuación de la prescripción, al Comité de Posicionamiento Terapéutico – anticoagulantes, adscrito a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, para su conocimiento. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirán además, estos protocolos a las secciones de inspección correspondientes para su utilización en la gestión del visado de inspección.

Será necesario indicar la fecha de la realización de la cardioversión en el momento de la solicitud del visado de inspección (campo "observaciones").

## 2.- POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 150 mg 2 veces al día, pudiendo considerarse individualmente y la dosis de 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CICr 50-80 ml/min) o moderada (CICr 30-50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min) está contraindicado.

## 3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

Duración:

El tratamiento se iniciará 21 días antes de la fecha de la cardioversión y se continuará 1 mes después de realizada la misma. No obstante, en el sistema de información se permitirá hasta un periodo máximo de 90 días en total, con el fin de evitar suspensiones no deseadas de tratamiento anticoagulante

Continuación y retirada:

Tras este tiempo, los pacientes presumiblemente por su escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no precisarán anticoagulación de forma indefinida, no obstante, el paciente deberá de ser reevaluado por el facultativo.

Si precisara continuar anticoagulado, transcurrido el mes posterior a la cardioversión debe de ser evaluado de nuevo y anticoagular según las instrucciones previas de la Conselleria de Sanitat con antagonistas de la vitamina K de elección o nuevos anticoagulantes si cumple las indicaciones de visado, sin que la aprobación de Dabigatrán como anticoagulante para la cardioversión implique su posterior mantenimiento.

Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

#### 4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

La prescripció deberà realitzar-se per un facultatiu especialista que estableix la indicació de la cardioversió elèctrica segons circuit establert en el Departament de Salut amb el codi CIE9 associat en Abucasis: 99.61-Cardioversió.

La prescripció d'aquest medicament se ajustarà al subgrup de pacients que compleix les condicions anteriorment definides.

Serà necessari indicar la data de la realització de la cardioversió en el moment de la sol·licitud del visat de inspecció (camp "observacions").

La duració del tractament no deberà excedir els 90 dies. En cas de precisar continuar amb la anticoagulació posteriorment al procediment de cardioversió elèctrica se deberà realitzar una nova sol·licitud de visat en base a les instruccions vigents de la Conselleria de Sanitat, tenint en compte que l'aprobació de Dabigatran com a anticoagulant per a la cardioversió no implica el seu posterior manteniment.

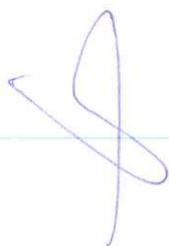
#### 5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. EurHeart J 2010.
2. Rangadham Nagarakanti, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546. Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>.
3. Antonio Culebras, Steven R. Messé, Seemant Chaturvedi, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:716-724.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014;129
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45
6. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks y Paulus Kirchhof. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;66(1):54.e1-e24
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the

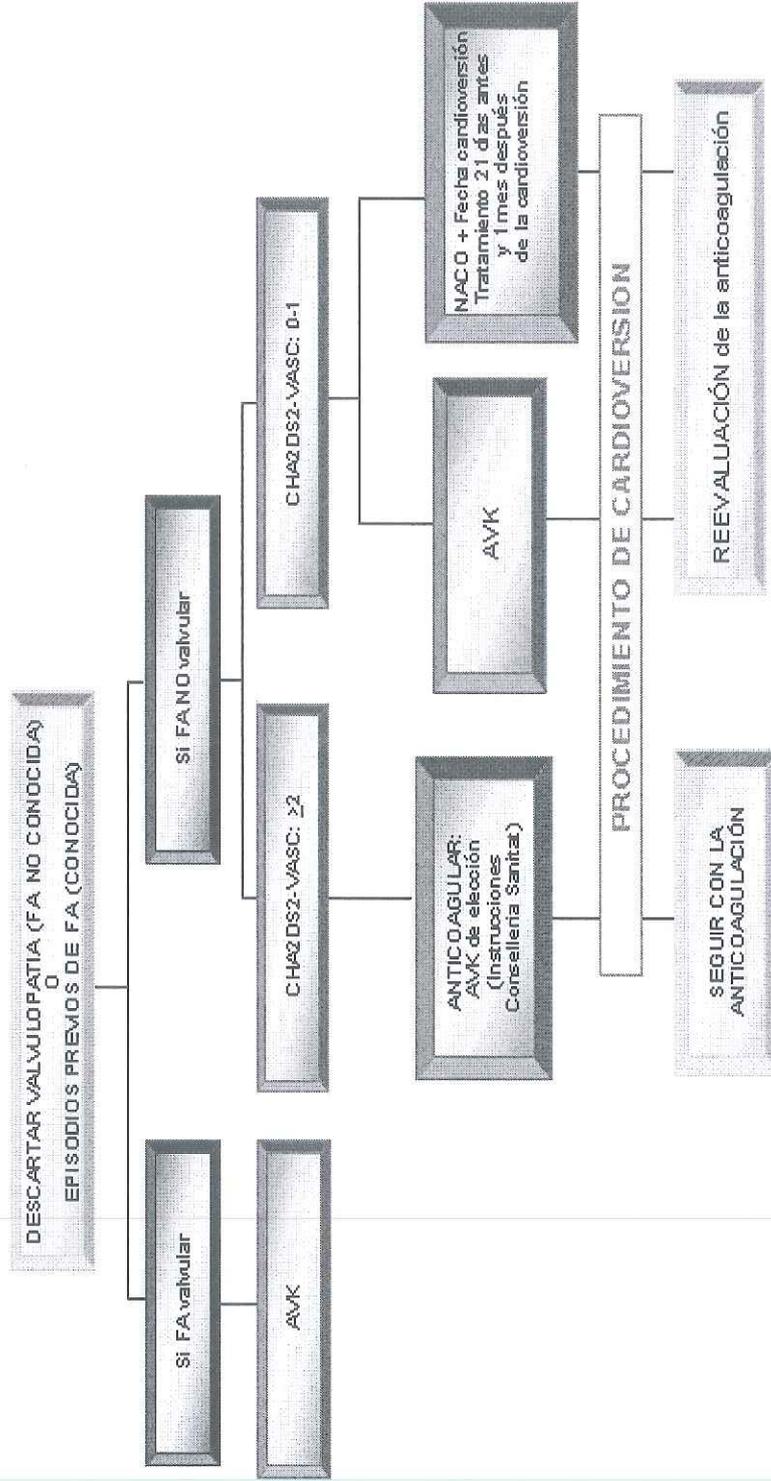
Direcció General de Farmàcia i Productes  
Sanitaris

management of patients with valvular Heart disease: a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129x:521-c643.

8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm A, Kirchhof P. 2015 EHRA Practical Guide. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation



**ANEXO I: ESQUEMA DECISIÓN TERAPÉUTICA – CARUDIOVERSIÓN ELÉCTRICA**



ANEXO II:

DIAGRAMA DE CAMBIO DE ANTICOAGULANTES DE LA GUÍA DE LA EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION EN EL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR (FANV)

