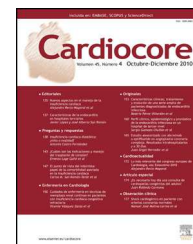


Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas



New oral anticoagulants: Management bleeding complications

Francisco Temboury^a, Marina Buforn^a y Fernando Cabrera-Bueno^{b,*}

^a Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b UGC del Corazón, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2014

Aceptado el 1 de julio de 2014

On-line el 24 de julio de 2014

Introducción

Desde 2008 se han ido incorporando al arsenal terapéutico nuevos anticoagulantes orales (NACO) por primera vez en más de 50 años. Primero, en la prevención primaria de tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera o rodilla; posteriormente, para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, y más recientemente, en la profilaxis secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa. Otras indicaciones médicas se están investigando. Hasta entonces los antagonistas de la vitamina K (AVK) warfarina/acenocumarol, que actúan sobre múltiples factores de la coagulación, han sido los únicos fármacos orales que se han utilizado y que han demostrado ser eficaces, aunque tiene limitaciones que han

complicado su utilización debido a su farmacocinética y farmacodinámica impredecible, relacionados con polimorfismos genéticos, con las variaciones de la ingesta de vitamina K en la dieta y con las numerosas interacciones farmacológicas que obligan a una frecuente monitorización para tratar de mantener el índice internacional normalizado (INR) en el rango terapéutico. Esta necesidad de un seguimiento frecuente es un inconveniente para los pacientes y los médicos, supone un importante costo para el sistema sanitario y ha sido la causa de la infratilización de los AVK, sobre todo en pacientes con FA, a los que incluso cuando se dan AVK obtenían con frecuencia INR fuera del rango terapéutico.

La acción de los NACO se dirige específicamente a inhibir uno de los factores de la coagulación, el factor Xa: rivaroxabán (Xarelto[®]) y apixabán (Eliquis[®]), o el factor IIa (trombina): el dabigatrán etexilato (Pradaxa[®]); tienen un inicio de acción rápido y un efecto anticoagulante predecible que evita la necesidad de monitorización, se pueden dar en dosis fijas y son al menos tan eficaces como los fármacos AVK en la prevención

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcabrera@secardiologia.es (F. Cabrera-Bueno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.07.002>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

del ictus en la FA, pero como cualquier tratamiento de estas características no están exentos de presentar complicaciones hemorrágicas, destacando la disminución en aproximadamente la mitad de la tasa de hemorragias intracraneales en comparación con los AVK.

Asistimos a un aumento muy significativo del uso de los NACO, y por tanto también cada vez son más los pacientes que presentan algún tipo de complicación hemorrágica y/o necesidad de tratamiento quirúrgico urgente. Debido a la falta de experiencia y de datos, el manejo de estas complicaciones es aun controvertido. En este artículo revisamos la información y las recomendaciones sobre estos 2 aspectos con los NACO que están disponibles: apixabán, dabigatrán y rivaroxabán.

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 o de cirugía.

En los ensayos clínicos de nuevos anticoagulantes orales, las principales tasas de hemorragia fueron en general bajas y comparables a los tratados con HBPM o warfarina en el caso de dabigatrán y rivaroxabán, o significativamente menores, con apixabán. Las diferencias en la indicación, la dosis del fármaco, la duración del tratamiento y las características del paciente pueden influir en la variabilidad entre los estudios. Así, por ejemplo, la población del estudio ROCKET AF¹, analizando el rivaroxabán, tenía un perfil de mayor riesgo tromboembólico basal (mayor edad, peor función renal, etc.), en comparación con los estudios RELY² con dabigatrán y ARISTOTLES³ con apixabán.

Un reciente metaanálisis⁴ examinó la seguridad y la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con la warfarina para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, observando que los pacientes en tratamiento con NACO tenían un menor riesgo de ictus y de embolia sistémica (RR: 0,78; IC 95%: 0,67-0,92) y de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,88; IC 95%: 0,82-0,95), y un riesgo similar de sangrado mayor en comparación con los tratados con warfarina (RR: 0,88; IC 95%: 0,71-1,09), siendo una característica común a los pacientes en tratamiento con NACO la marcada disminución, casi a la mitad, de la hemorragia intracraneal (RR: 0,49; IC 95%: 0,36-0,66) en relación con la warfarina. De los ensayos clínicos sabemos también que rivaroxabán y dabigatrán se asocian con un mayor riesgo significativo de sangrado gastrointestinal en comparación con la warfarina.

Para el manejo de las complicaciones hemorrágicas es de especial interés conocer su intensidad para decidir la actitud terapéutica. Aunque hay pequeñas variaciones en las definiciones de hemorragia mayor entre los 3 ensayos¹⁻³, se pueden clasificar en:

- **Hemorragia mayor potencialmente mortal.** Hemorragia intracraneal sintomática, reducción de Hb ≥ 5 g/dl 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 ≥ 2 g/dl, o transfusión de ≥ 2 unidades de sangre, o sangrado sintomático en un órgano crítico (intraocular, intracraneal asintomática, intraespal, 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.

Tratamiento complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados

El manejo de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes en tratamiento con anticoagulante debe ser siempre individualizado, valorando siempre el riesgo embólico/hemorrágico, y de acuerdo con la severidad y la localización de la hemorragia. En la actualidad no hay ningún agente específico que revierta el efecto de los NACO.

Ante cualquier sangrado, la primera medida es la de interrumpir el tratamiento anticoagulante, investigar el origen del sangrado y solicitar hemograma, función renal, iones y un estudio estándar de coagulación con TP, TTPA, que debe repetirse en función de la evolución del paciente, aunque tienen limitaciones en la medición del efecto anticoagulante de los NACO. Las pruebas de coagulación disponibles habitualmente (INR, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado [TPTA]) no se correlacionan con un nivel de riesgo hemorrágico ni es posible establecer recomendaciones para la administración de productos hemostáticos en función de los mismos.

Existen pruebas de coagulación —que no están disponibles de forma rutinaria— que aumentan la fiabilidad y la precisión de la monitorización de la actividad anticoagulante, como el inhibidor de trombina Hemoclot[®], y el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) en el caso del inhibidor de la trombina, dabigatrán, y la actividad anti-Xa por sustratos cromogénicos en el caso de los inhibidores del factor X: rivaroxabán y apixabán. Existen pruebas que permiten conocer los niveles plasmáticos de estos fármacos, pero por el momento son técnicas muy costosas y no disponibles ampliamente.

Es importante conocer en el caso de los NACO la hora de la última dosis ingerida.

1. En las *hemorragias menores o leves* puede ser suficiente aplicar medidas hemostáticas locales, suprimir una o 2 dosis del tratamiento o interrumpir temporalmente el tratamiento si se considera conveniente valorando el riesgo hemorrágico de su administración con el riesgo trombótico de su supresión. En función de la localización de la hemorragia se puede valorar un cambio en el fármaco usado.
2. 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 o endoscópica, según necesidades.

- Mantener una diuresis adecuada favorece la eliminación renal del fármaco (más importante en el caso de dabigatrán, al tener la mayor eliminación renal).
- No se debe transfundir plasma salvo que se asocie una coagulopatía dilucional o por consumo, o insuficiencia hepática. La transfusión inapropiada puede retrasar otros tratamientos necesarios y producir una expectativa «no razonable de eficacia».
- Se debe considerar la transfusión de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$) o si el paciente sigue tratamiento con antiagregantes plaquetarios.
- En hemorragias mucosas se debe considerar la administración de antifibrinolíticos: ácido tranexámico oral o intravenoso.
- Si la ingesta del NACO ha sido reciente, la administración de una suspensión de carbón activado puede ser eficaz (en las 2 primeras horas en dabigatrán y hasta 4 h en el caso de rivaroxabán y apixabán).
- En el caso del dabigatrán, debido a la baja unión a las proteínas plasmáticas, se sugiere que la diálisis puede resultar útil, aunque la experiencia es muy limitada. Si la diálisis no es posible, podría ser aplicable también una hemoperfusión constante, aunque, nuevamente, no hay experiencia clínica con este método.

Si todas las medidas anteriores no controlan el sangrado, se debe considerar como primera opción la administración de concentrados de complejo protrombínico no activado. Los concentrados de complejo protrombínico activados o el factor VIIa recombinante podrían emplearse, pero el riesgo de complicaciones trombóticas es superior. Esta recomendación está basada en datos no clínicos y en estudios en voluntarios sanos. Las dosis que se sugieren son:

- Concentrado de complejo protrombínico no activado (CCP) (Beriplex[®], Prothromplex[®], Octoplex[®]): 25-50 U/kg.
 - Factor VIIa recombinante (rFVIIa) (NovoSeven[®]): 90-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; se puede repetir a las 2-3 h si es necesario.
 - Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA) (Feiba[®]): 50-100 U/kg.
3. En hemorragias mayores y/o potencialmente mortales (hemorragia cerebral sintomática) se seguirán las pautas anteriormente descritas, y debe considerarse la administración inmediata de concentrados de complejo protrombínico no activado o de concentrados de complejo protrombínico activados o el factor VIIa recombinante. Ante cualquier tipo de hemorragia se deben valorar medidas específicas en función de la localización. Es de especial interés por su gravedad el manejo de la hemorragia cerebral y por su mayor frecuencia, con dabigatrán, y con rivaroxabán las de origen gastrointestinal.

4. Otro aspecto a destacar es el manejo del paciente en tratamiento con NACO y con necesidad de cirugía urgente. Las recomendaciones son:

- Demorar, si es posible, el inicio de la cirugía al menos 24-36 h desde la administración de la última dosis del fármaco correspondiente (equivalente a 2 vidas medias en cada uno de los casos de forma específica).
- No se recomienda administrar ningún componente hemostático (plasma fresco, concentrado de complejo protrombínico, factor VIIa) sistemáticamente de forma profiláctica. En el caso de que la cirugía deba realizarse porque el paciente presenta una hemorragia como consecuencia directa o indirecta del tratamiento anti-coagulante (p.ej., hemorragia cerebral espontánea o traumática), valorar la administración de alguno de los componentes hemostáticos para tratamiento del sangrado; aunque no son antídotos de los NACO, su empleo podría contribuir de forma efectiva a la corrección de los test de la coagulación alterados y al control de una eventual hemorragia como la administración de plasma fresco, concentrado de complejo protrombínico ya sea no activado (CCP) o activado (CCPa), o factor VIIa.
- Como guía para el inicio de la cirugía no es adecuado el empleo de los test de coagulación, porque presentan una variabilidad interindividual importante y su alteración no es reflejo directo de la alteración de la hemostasia que se genera con la administración de los NACO. A pesar de ello, se recomienda la realización de los mismos, pues su normalidad asegura la competencia hemostática. Es importante el manejo del eventual sangrado empleando el tratamiento hemostático habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
2. Conolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
4. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:453-60.