

Capítulo 7.

Limitaciones al uso clínico de los ACOD.

Conducta ante complicaciones hemorrágicas.

Los ACOD tienen ciertas limitaciones que pudieran modular su empleo y algunas se ilustran en la figura 27 ¹.

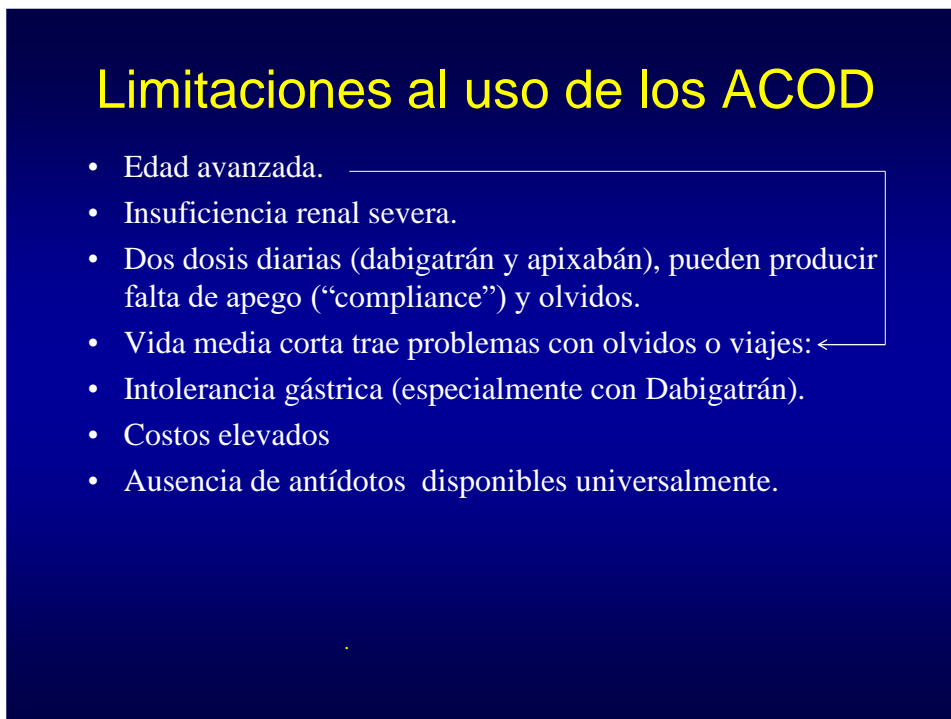


Figura 27.

Los pacientes de edad avanzada pueden tener problemas de apego al tratamiento por olvidos involuntarios de una o más dosis. Cuando un paciente recibe warfarina y se olvida una dosis, la indicación médica es no recuperarla y continuar con el esquema de dosis diaria habitual. El problema con los ACOD es que al tener vida media corta, sobre todo los que se administran c/12h (dabigatrán

y apixabán), si se olvida una dosis, por la edad, viajes, etc, aunque no suele haber problemas, puede aumentar el riesgo trombótico y ya hay informes (muy puntuales) en ese sentido ².

Una limitación que ya se comentó es la presencia de insuficiencia renal severa porque en estos pacientes los ACOD pueden alcanzar niveles sobreterapéuticos y complicaciones hemorrágicas.

Aunque la warfarina debe ser usada con precaución en pacientes con IRC (insuficiencia renal crónica) y FA, trabajos recientes señalan que en estos pacientes, el tratamiento con warfarina reduce el riesgo de mortalidad general, muerte cardiovascular, ictus trombótico fatal y hemorragia grave ^{3,4}. Sin embargo, en los pacientes con FA y con IRC en tratamiento con diálisis crónica, la warfarina no solo no reduce el riesgo de ictus sino que, peor aún, aumenta un 44% el riesgo hemorrágico ⁵.

La presencia de alteraciones de la función renal, puede ser una limitación importante al uso de los ACOD, por su eliminación preferente por vía renal, lo que influyó para que ninguno de los estudios clínicos con ACOD, incluyera pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30mL/min) sobre todo para el dabigatrán (contraindicado con ese nivel de depuración). Con una depuración entre 30 y 50mL/min, se debe reducir la dosis de dabigatrán y de rivaroxabán, lo que no es necesario con apixabán.

Debe recordarse que con dabigatrán, la normalización de la función hemostática, una vez suspendido el tratamiento, será de 12-24 h con función renal normal, de 24-36 h con depuración de creatinina entre 50 y 80mL/min, de 36-48 h, con depuración de 30-50 mL/min, y de más de 48 horas con depuración <30 mL/min. Con los inhibidores de Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), la normalización de la hemostasia será entre 12 y 24 horas de suspendido el tratamiento ⁶.

Otra limitación de los ACOD, que incluso puede llegar a desaconsejar su uso en algunos pacientes, es la intolerancia gástrica, sobre todo con el dabigatrán. El origen de esta intolerancia GI, además de la cubierta ácida del dabigatrán, necesaria para su absorción y actividad, no está muy clara, aunque se ha postulado un efecto irritativo sobre la mucosa esofágica, reflujo esofágico, o que durante el tránsito gastrointestinal se mantienen altas concentraciones del fármaco. El uso de protectores gástricos, puede atenuar estos síntomas

Un problema, sobre todo en muchos países del tercer mundo o en vías de desarrollo es que los ACOD son mucho más caros que el tratamiento convencional con warfarina, aún sumándola a ésta, el costo del control de laboratorio.

Por último, hay que recordar que hasta este momento no hay antídotos comercializados universalmente para contrarrestar casos de sobredosis de ACOD, complicaciones hemorrágicas o necesidad urgente de restituir la competencia hemostática, por ejemplo, en casos de cirugía de urgencia. En el siguiente capítulo (Capítulo 8), comentaremos en detalle el desarrollo de los antídotos.

Aunque los pacientes que reciben ACOD tienen menos complicaciones hemorrágicas que con otros anticoagulantes, por supuesto que puede haberlas y en estos casos la conducta pudiera ser: (figura 28^{7,8}).

En casos de sangramiento leve, por la vida media corta de los ACOD, es usualmente suficiente retrasar la siguiente dosis del fármaco y suspenderlo hasta que cese la hemorragia. Hacer hemostasia local y si fuera necesario usar localmente antifibrinolíticos (ácidos ϵ -aminocaproico o tranexámico).

ACOD

Conducta ante complicaciones hemorrágicas

Leve: retrasar o suspender fármaco. Hemostasia local (tranexámico).

Moderada: \downarrow Hb \geq 20g/L. Transf \geq 2 u CG. Sangrado área crítica.

- * Suspender fármaco
- * Control hemodinámico
- * < 2h de ingesta, lavado gástrico carbón activado
- * Corrección quirúrgica-endoscópica
- * Administrar CCPA (FEIBA). Antifibrinolíticos (tranexámico) ayudan.

Severa: hemorragia intracraneal (HIC), \downarrow Hb \geq 50g/L, Transf \geq 4 u CG, hipotensión, cirugía urgencia.

- * Todo igual que en el moderado +
- * Hemodiálisis/hemoperfusión (\downarrow hasta 60% pero solo dabigatrán).
- * Administrar CCPA (y también para dabigatrán, rFVIIa, [NovoSeven])

Nota: Los estudios clínicos Fase 3 muestran que las complicaciones hemorrágicas con los ACOD pueden ser más GI (1.75 vs 1.39 /año), pero mucho menos HIC (1/600 pac/año) que con warfarina (1/300 pac/año).

Figura 28.

Si el sangramiento es moderado, es decir que la hemoglobina no baja más de 2gr/dl (20gr/L), las necesidades transfusionales no superan las dos unidades de concentrado globular o el sangrado no ocurre en una zona crítica, se debe suspender el fármaco, hacer control hemodinámico, y lavado gástrico con carbón activado si la última dosis del anticoagulante se administró en las 2 horas previas.

Si fuera posible, se debe hacer la corrección quirúrgica o endoscópica necesaria y si continua el sangramiento, administrar concentrados de complejo protrombínico (CCPA, FEIBA) hasta restaurar la competencia hemostática.

También pueden ser útiles los antifibrinolíticos mencionados por vía parenteral, como se demostró con el ácido tranexámico en el estudio CRASH- 2⁹, aunque parecen ser menos efectivos con el dabigatrán¹⁰.

Si la hemorragia es severa, definida como caída de los niveles de hemoglobina mayores de 5gr/dl (50gr/L), o necesidad de transfundir más de 4 unidades de concentrado globular o sangre total, o la hemorragia es intracraneal (HIC), a todo lo señalado en casos de sangramiento moderado, añadir hemodiálisis o hemoperfusión que puede reducir los niveles plasmáticos del

dabigatrán en un 60% (éste recurso no es utilizable con los otros ACOD que, al estar unidos fuertemente a las proteínas plasmáticas, no son dializables.

Un estudio reciente parece confirmar la efectividad de la hemodiálisis en los sangramientos severos asociados al dabigatrán ¹¹.

Otra medida sería administrar concentrados protrombínicos y, especialmente con el dabigatrán, también pudiera ser útil la infusión de concentrados de factor VII recombinante (Novoseven).

Una observación en los estudios Fase 3, favorable al uso de los ACOD, es que sus complicaciones hemorrágicas tienden a ser más gastrointestinales (ACOD 1.75/año vs warfarina 1.39/año) que intracraneales (ACOD 1/600 pac/año, vs warfarina 1/300 pac/año), lo que no deja de ser una ventaja importante ya que no es lo mismo tratar o presentar una hemorragia gastrointestinal que una intracraneal.

Aunque la mayoría de los estudios clínicos realizados, parecen mostrar aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con los ACOD sin aumento de la mortalidad por esa causa ¹², un estudio observacional en una población relativamente joven opina, que aunque esto no pudiera descartarse, sus conclusiones son que, al menos rivaroxabán y dabigatrán, no muestran mayor riesgo estadísticamente significativo que la warfarina ¹³. Sin embargo parece prudente la necesidad de minimizar los factores modificables de riesgo de sangramiento gastrointestinal, en estos pacientes.

Un análisis del estudio ROCKET-AF, sugiere que cuando más medicaciones diferentes está recibiendo el paciente además del rivaroxabán (quizá también con los otros ACOD), hay mayor riesgo hemorrágico sin aumento del de ictus trombótico ¹⁴.

Bibliografía capítulo 7.

- ¹ Izaguirre-Avila, R, Hernández PA, Cortina de la Rosa E. Los nuevos anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex* 2011;81(3):163-68.
- ² Goldstein, L. [Personal observation. Duke Stroke Center, Durham, NC]. In Hughes S. Apixaban approved: Now, which anticoagulant to use? www.theheart.org, 2013.
- ³ Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, Hansen A-L, Lamberts M, Hommel K. et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2471-2482.
- ⁴ Ball T, Wheelan K, McCullough PA. Chronic anticoagulation in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2483-2485.
- ⁵ Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-1203.
- ⁶ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke Wm Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15:625-651.
- ⁷ Albadalejo, GE, Garcia-Frade J, Lopez-Fernandez MF, Roldan-Schilling V. Guia sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). 10/12/2012.
- ⁸ Sipahi, I, Celik, S, ; Tozun, N. A Comparison of Results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program With Randomized Clinical Trials. The Case of Gastrointestinal Tract Bleeding With Dabigatran. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):150-151.
- ⁹ Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.
- ¹⁰ van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
- ¹¹ Kumar R, Smith RE, Henry BL A review of and recommendations for the management of patients with life-threatening dabigatran-associated hemorrhage: a single-center university hospital experience. *J Intensive Care Med* 2014; DOI:10.1177/0885066614527417.
- ¹² Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66(21):2271-81
- ¹³ Hsien-Yen C, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S . Risk of Gastrointestinal Bleeding Associated With Oral Anticoagulants: Population Based Retrospective Cohort Study. *BMJ* 2015;350:h1585.

- ¹⁴ Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;133(4):352-60.