

Obra considerada de interés científico
por SEMES



Sociedad Española de
Medicina de Urgencias
y Emergencias

Con el aval de:



SEDAR

Sociedad Española de Anestesiología,
Reanimación y Terapéutica del Dolor

Con el auspicio de la
Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia (SETH)



SETH

Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia

Solicitado el aval:



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Socio estratégico:



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA

SOCIO
ESTRATÉGICO

REversión

Protocolo de uso de idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

© de la presente edición, Traducciones Lexic S.L. 2016

Passeig del Ferrocarril, 339 2º 4ª - 08860 Castelldefels (Barcelona), España.

Esta publicación ha sido patrocinada por Laboratorios Boehringer Ingelheim.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenamiento de la información, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Sin perjuicio de la financiación que Laboratorios Boehringer Ingelheim ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores, y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido del documento.

Impreso en España.

Distribución exclusiva de Laboratorios Boehringer Ingelheim.



REversión

Protocolo de uso de idarucizumab

Autores

Dr. Juan Jorge González Armengol

*Jefe Unidad, Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.
Presidente de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).*

Dr. Juan Vicente Llau Pitarch

*Servicio de Anestesiología-Reanimación, Hospital Clínic Universitari de Valencia.
Profesor asociado de Fisiología, Universidad de Valencia.*

Dr. Alfonso Martín Martínez

*Jefe del Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa,
Universidad Alfonso X, Leganés, Madrid.
Coordinador del Grupo de Arritmias Cardíacas, Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias (SEMES).*

Dr. Jaime Masjuan

*Jefe del Servicio de Neurología.
Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid.*

Dr. Luis Rodríguez Padial

Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Dr. Vicente Vicente García

*Jefe, Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario
Morales Meseguer, Murcia.
Presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).*



Índice

INTRODUCCIÓN A IDARUCIZUMAB

4

- Anticoagulantes orales directos 4
- Eficacia y seguridad de los ACOD en los estudios principales 4
- ¿Por qué es necesario idarucizumab? 4
- Experiencia con dabigatrán en la práctica clínica habitual ("vida real") 5
- Manejo actual de las hemorragias en pacientes anticoagulados
Limitaciones de las soluciones actuales 6
 - *Introducción* 6
 - *Pacientes anticoagulados con ácido dicumarínico (acenocumarol)* 6
 - *Nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán)* 8
- Primer y único agente de reversión específico en el mercado: Idarucizumab 9
 - *¿Qué es el idarucizumab? Mecanismo de acción* 10
 - *Resultados y conclusiones del estudio RE-VERSE AD* 11

PROTOCOLO DE USO DE IDARUCIZUMAB

12

- Manejo general de las complicaciones urgentes en pacientes tratados con dabigatrán 12
- Indicaciones de uso de idarucizumab, de nombre comercial Praxbind® 13
- Modo de uso 13
- Precauciones especiales de conservación 14
- Sobredosificación 15
- Monitorización del paciente durante y tras la administración de idarucizumab 15
- Reintroducción de dabigatrán 15
- Situaciones específicas de uso de idarucizumab en la práctica clínica 16
 - *Hemorragia aguda* 16
 - *Hemorragia intracraneal* 16
 - *Sobredosificación de dabigatrán* 17
 - *Cirugía urgente* 19

BIBLIOGRAFÍA

20



INTRODUCCIÓN A IDARUCIZUMAB

Anticoagulantes orales directos

Existen cuatro anticoagulantes orales directos (ACOD) no inhibidores de la vitamina K comercializados en la actualidad: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activo (FXa) (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). En estudios adecuadamente diseñados, todos estos fármacos han demostrado ser útiles en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y en la prevención del ictus tromboembólico en los pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En estos estudios, todos los ACOD han demostrado ser al menos tan eficaces como los fármacos antivitaminas K (AVK) en la prevención del ictus cardioembólico en los pacientes con FA no valvular, y mucho más seguros que estos al presentar con menor frecuencia hemorragias significativas, especialmente hemorragias intracraniales.

Eficacia y seguridad de los ACOD en los estudios principales

Los estudios fundamentales realizados con estos fármacos en pacientes con FA no valvular han demostrado de forma consistente este buen perfil de eficacia-riesgo. En todos ellos se han comparado una o dos dosis del ACOD con el AVK y se ha demostrado una eficacia similar o superior de los ACOD en la reducción de los episodios tromboembólicos. Globalmente se han incluido 71.683 pacientes en todos estos estudios, y se ha observado una reducción significativa ($p < 0,0001$) del riesgo tromboembólico del 19% (riesgo relativo [RR] 0,81; intervalo de confianza [IC] 0,73-0,91)¹. La dosis de 150 mg/12 h de dabigatrán utilizada en el estudio RELY produjo una reducción de eventos tromboembólicos del 36% (RR 0,66; IC 0,52-0,82), claramente significativa. Apixabán, en el estudio ARISTOTLE, demostró también una reducción del 20% (RR 0,80; IC 0,67-0,95), mientras que rivaroxabán presentó una reducción no significativa del 12% (RR 0,88; IC 0,75-1,03) en el estudio ROCKET AF, si-

milar a la presentada por la dosis de 60 mg/24 h de edoxabán en el estudio ENGAGE-TIMI 48 (RR 0,88; IC 0,75-1,02).

Analizando globalmente el riesgo de hemorragias mayores de los ACOD en los cuatro estudios fundamentales indicados, se observa una tendencia a la reducción de los mismos que no llega a ser significativa ($p = 0,06$) del 14% (RR 0,86; IC 0,73-1,00). Los datos presentan mayor variación entre los distintos estudios, con reducciones significativas con apixabán del 29% (RR 0,71; IC 0,61-0,81) y con edoxabán del 20% (RR 0,80; IC 0,71-0,90) y frecuencia similar de hemorragias mayores a los AVK con dabigatrán (RR 0,94; IC 0,82-1,07) y rivaroxabán (RR 1,03; IC 0,90-1,18).

Respecto a la hemorragia intracranial, los ACOD redujeron significativamente su riesgo (0,48; 0,39-0,59; $p < 0,0001$)¹.

En el estudio RELY², con ambas dosis de dabigatrán (110 y 150 mg/12 h) se observó un incremento de los infartos de miocardio en los pacientes tratados con este fármaco, pero este dato no ha sido confirmado en estudios posteriores.

¿Por qué es necesario idarucizumab?

A pesar de la seguridad de los ACOD, los pacientes que los toman también pueden presentar hemorragias significativas, como puede observarse en los estudios y en la vida real³. Además, estos pacientes pueden presentar traumatismos o requerir cirugía o intervencionismo urgente. Por ello es necesaria la existencia de algún inhibidor que permita revertir urgentemente su efecto, al objeto de evitar hemorragias graves potencialmente mortales. Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado específicamente para revertir la acción de dabigatrán, y ha demostrado en estudios in vitro y ex vivo que es capaz de normalizar rápidamente los parámetros de la coagulación alterados por dabigatrán. De igual forma, en sujetos sanos y en individuos con o sin disfunción renal en tratamiento con dabiga-

trán que presentaban hemorragias graves, idarucizumab ha demostrado que es capaz de normalizar la coagulación sanguínea en pocos minutos sin producir un efecto procoagulante.

Experiencia con dabigatrán en la práctica clínica habitual (“vida real”)

Además de los buenos resultados hallados con los ACOD en los estudios fundamentales, se han presentado también recientemente datos sobre su eficacia “en la vida real”. En concreto, con dabigatrán se ha comunicado la experiencia en pacientes del Medicare⁴, comparando 67.207 pacientes tratados con dabigatrán durante más de 6 meses con el mismo número (modelo de *propensity score*) tratados con AVK y seleccionados entre octubre de 2010 y diciembre de 2012. El 84% de los pacientes estaba tratado con una dosis de 150 mg/12 h de dabigatrán y el resto con 75 mg/12 h. Se realizó un análisis comparando globalmente los pacientes tratados con ambos fármacos (agrupando las dos dosis de dabigatrán) y por subgrupos (dosis, edad, sexo, enfermedad renal crónica).

En este estudio que muestra la experiencia de dabigatrán en la vida real se observa una reducción significativa del 20% del ictus isquémico (*hazard ratio* [HR] 0,80; IC 0,67-0,96), del 66% de la hemorragia intracraneal (HR 0,34; IC 0,26-0,46) y del 14% de la mortalidad total (HR 0,86; IC 0,77-0,96). No se han observado diferencias significativas entre dabigatrán y AVK con respecto a las hemorragias mayores (HR 0,97; IC 0,88-1,07) ni del infarto de miocardio (HR 0,92; IC 0,78-1,08), mientras que sí se ha observado un incremento del 28% de la hemorragia mayor del tracto gastrointestinal (HR 1,28; IC 1,14-1,44). En estos hallazgos no se ha observado influencia de la existencia de insuficiencia renal, tan frecuente en esta población.

En los pacientes de Medicare, todos mayores de 65 años, no se han hallado diferencias en la eficacia o seguridad del fármaco según el subgrupo de edad considerado (65-74, 75-84 y >85), salvo en la reducción de la mortalidad total. En esta se observa una reducción significativa del 27% (HR 0,73; IC 0,58-0,92) en los hombres de 75-84 años y del 28% (HR 0,72; IC 0,52-0,99) en mujeres de 75-84 años. De igual forma, los varones de 85 años o mayores no presentan reducción significativa de la hemorragia intracraneal (HR 0,51; IC 0,18-1,48),

lo que sí se observa en las mujeres de la misma edad (HR 0,26; IC 0,12-0,56) y en el resto de los grupos de edad.

Al analizar las diferentes dosis consideradas, la de 150 mg/12 h es la única que muestra reducción significativa de la mortalidad total (HR 0,76; IC 0,67-0,86), lo que no se observa con la dosis de 75 mg (no comercializada en nuestro país bajo la indicación de fibrilación auricular no valvular). Con ambas dosis del fármaco se objetiva una disminución del ictus isquémico y de la hemorragia intracraneal, así como un incremento de la hemorragia gastrointestinal mayor. El análisis estratificado por edad y sexo mostró que el incremento de la hemorragia gastrointestinal mayor se observaba especialmente en mujeres mayores de 75 años y hombres mayores de 85 años. No obstante, en Europa, este perfil es candidato a la dosis de 110 mg que no se asocia a hemorragia gastrointestinal.

A la vista de estos datos, queda claro que dabigatrán presenta un buen perfil de eficacia y seguridad en los pacientes en “la vida real”, mejorando incluso los datos observados en el estudio RELY, con una población seleccionada. Esto despeja las dudas que en un inicio, en el año 2010, hubo sobre comunicaciones de hemorragias con el fármaco⁵, lo que pudo deberse a diversas causas, como una dosificación no adaptada a la función renal del paciente o una mayor comunicación de las hemorragias con un fármaco nuevo que con los clásicos AVK.

Además de estos datos, se han comunicado otras observaciones realizadas también en pacientes en “la vida real”, como las realizadas por Lauffenburger et al.⁶ sobre 64.935 pacientes estadounidenses que iniciaron anticoagulación (el 32,5% de los cuales lo hizo con dabigatrán), y en los que se ha comparado dabigatrán y AVK. En esta población se observa una reducción significativa de las complicaciones tromboembólicas del 24% (HR 0,86; IC 0,79-0,93), ictus hemorrágico (HR 0,51; IC 0,40-0,65) y del infarto agudo de miocardio (HR 0,88; IC 0,77-0,99). En esta población no se observó diferencia significativa entre dabigatrán y AVK con respecto a las complicaciones globales (HR 0,94; IC 0,87-1,11), aunque sí se observó un incremento significativo del sangrado gastrointestinal con dabigatrán (HR 1,11; IC 1,02-1,22).

Villines et al.⁷ han analizado el perfil de seguridad y eficacia de dabigatrán y AVK en la práctica clíni-



ca. Para ello realizaron un estudio emparejado por *propensity score* (n=12.793 pacientes por grupo; edad media 74 años) comparando el tratamiento con dabigatrán y AVK en una base de datos del departamento de defensa de EE. UU., con datos obtenidos entre octubre de 2009 y julio de 2013. Se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con dabigatrán o AVK por FA no valvular en el año previo. Respecto al grupo tratado con AVK, los pacientes con dabigatrán presentaron menor número de ictus isquémicos (HR 0,73; IC 0,55-0,97), de hemorragia intracraneal (HR 0,49; IC 0,30-0,79), de hemorragias urogenitales (HR 0,36; IC 0,18-0,74), de otro tipo de hemorragias (HR 0,38; IC 0,22-0,66) y de infartos de miocardio (HR 0,65; IC 0,55-0,74). Los episodios de sangrado mayor (HR 0,87; IC 0,74-1,03) y las hemorragias gastrointestinales mayores (HR 1,13; IC 0,94-1,37) fueron similares en ambos grupos, mientras que los sangrados del tracto gastrointestinal inferior fueron más frecuentes (HR 1,30; IC 1,04-1,62) en los pacientes tratados con dabigatrán. Con estos datos, los autores concluyen que dabigatrán, en comparación con AVK, presenta un buen perfil de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual.

Seeger et al.⁸ han utilizado un diseño de cohorte secuencial con emparejamiento mediante *propensity score* para comparar dabigatrán con AVK en dos bases de datos de compañías de seguros. Incluyeron pacientes que iniciaron el tratamiento y que fueron seguidos durante 5 meses para dabigatrán y durante 4 meses para AVK (n=19.189, edad media 68 años; 36% mujeres). Los autores hallaron que dabigatrán prevenía más ictus que AVK en los mayores de 75 años (HR 0,57; IC 0,33-0,97). Las hemorragias mayores se redujeron más con dabigatrán en los menores de 55 años (HR 0,51; IC 0,30-0,87) y en los pacientes que tienen un CHADS₂ <2 (HR 0,58; IC 0,44-0,77), lo que indica que en esta población en la práctica clínica habitual, el tratamiento con dabigatrán ofrece mejores resultados en salud que el tratamiento con AVK.

Avgil-Tsadok et al.⁹ han presentado datos del uso de dabigatrán en pacientes anticoagulados de 75 años o mayores, en Quebec, comparando pacientes tratados con dabigatrán (110/150 mg, n=15.918) emparejados con otros tratados con AVK (n=47.192), el 67,3% de los cuales eran ancianos (≥75 años) obtenidos de bases de datos administrativas de datos poblacionales. Los pacientes ancianos utilizaron predominantemente

(80,1%) la dosis de 110 mg, mientras que los pacientes más jóvenes utilizaron predominantemente (80,0%) la dosis de 150 mg. En el análisis multivariado ajustado por *propensity score*, el riesgo de ictus en los pacientes ancianos que utilizaban dabigatrán fue similar al de los que tomaban AVK (HR 1,05; IC 0,93-1,29), independientemente de la dosis utilizada. Sin embargo, los pacientes tratados con dabigatrán presentaron una tasa menor de hemorragias intracraneales (HR 0,60; IC 0,47-0,76) y una tasa mayor de hemorragia digestiva (HR 1,30; IC 1,14-1,15) que los pacientes tratados con AVK.

Como conclusión de todos estos datos obtenidos en la práctica clínica habitual, puede indicarse que el ACOD inhibidor directo de la trombina dabigatrán presenta, en comparación con los AVK, un buen perfil de seguridad y riesgo, incluso mejor que el observado en las condiciones "ideales" del estudio RELY. Por ello, puede decirse que este fármaco es una buena alternativa para el tratamiento de la FA no valvular en pacientes con un amplio perfil de riesgo.

Manejo actual de las hemorragias en pacientes anticoagulados.

Limitaciones de las soluciones actuales

Introducción

El uso de medicamentos anticoagulantes es algo muy extendido en la práctica clínica habitual. Sin embargo, estos fármacos se pueden asociar con un mayor riesgo de situaciones hemorrágicas, que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales. En esta pequeña revisión haremos una diferenciación entre las características y la actitud a seguir ante aquellos pacientes en tratamiento con anticoagulantes dicumarínicos (acenocumarol) y con los nuevos ACOD (dabigatrán).

Pacientes anticoagulados con acenocumarol

Estos fármacos inhiben el efecto de la vitamina K y, por lo tanto, la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X). Una vez administrados, sus efectos no son inmediatos: se precisan más de 24 horas para el inicio de su efecto anticoagulante. Sin embargo, cuando suspendemos su administración, pueden permanecer sus efectos hasta más allá de 72 horas.

Debido a su estrecho margen terapéutico, el ajuste de la dosificación de la anticoagulación se realiza mediante el control del valor *International Normalized Ratio* (INR), que es una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina. Normalmente, el inicio de la anticoagulación precisa la administración de heparina junto al anticoagulante oral de esta familia. Se procede a la suspensión de la heparina cuando el INR está ya en niveles adecuados, idealmente en dos controles consecutivos.

El efecto del acenocumarol (nombre comercial *Sintrom*[®]) presenta variaciones individuales en función de factores genéticos, dietéticos o de toma de medicamentos. Los pacientes deben ser informados al iniciar este tipo de fármacos acerca de sus posibles efectos secundarios, potenciales interacciones con otros fármacos o tipos de dieta, así como de las posibles situaciones o signos potenciales de hemorragia.

El riesgo de hemorragia mayor en pacientes tratados con acenocumarol se relaciona con el grado de anticoagulación, así como con las características del paciente y comorbilidades. Es importante destacar que algunos de estos factores de riesgo son modificables. El riesgo de sangrado aumenta con el valor del INR, especialmente a dosis supratrapéuticas, pero incluso los pacientes con un INR terapéutico pueden tener un mayor riesgo de hemorragia, especialmente los mayores de 70 años de edad. El INR a partir del cual aumenta el riesgo de sangrado varía entre los estudios. Las causas más comunes de un aumento del INR supratrapéutico son las comorbilidades asociadas (como la insuficiencia cardíaca), enfermedades agudas intercurrentes y las interacciones medicamentosas.¹⁰

Siempre que introduzcamos un nuevo fármaco, se debe revisar el riesgo de complicaciones e interacciones con estos anticoagulantes orales y realizar controles más estrechos del INR. El uso concomitante de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es un factor de riesgo importante y evitable de sangrado, por lo que, en lo posible, no se deben utilizar en estos pacientes.

Cuando el INR presente un resultado inesperado, hay que buscar la causa que lo puede justificar (mala administración del anticoagulante, procesos intercurrentes, infecciones, administración de fármacos que interactúen con los anticoagu-

lantes orales). Si aparece una hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico, se deben buscar causas locales que la justifiquen.

Actitud terapéutica

El enfoque óptimo para un paciente con alteraciones asociadas al tratamiento con acenocumarol depende del grado de elevación del INR, de la presencia de hemorragia clínicamente significativa, de la necesidad de procedimientos invasivos y del riesgo trombótico o de la indicación subyacente para la anticoagulación. Como regla general, los pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal requieren una pronta, rápida y total reversión del efecto del fármaco, mientras que en los que no tienen hemorragia o presentan un sangrado leve puede bastar únicamente con la suspensión del fármaco, especialmente si el riesgo trombótico subyacente es particularmente alto.¹¹ En todos los casos se debe pedir un estudio de coagulación urgente (más allá del INR), para valorar otros trastornos hemorrágicos relacionados con trombopenia o hipofibrinogenemia, y valorar la posible trombopatía, que aunque no puede evaluarse en el estudio de coagulación basal, debe sospecharse si existe uremia o ingesta de salicilatos o AINE.

Grado de hemorragia

El sangrado es difícilmente clasificable de entrada y sin previa valoración: puede ocurrir que un sangrado inicialmente menor a veces llegue a ser más importante o incluso potencialmente mortal. Por lo tanto, se requiere una adecuada valoración clínica en todos los casos de sangrado para determinar el riesgo para el paciente.

Definimos como **hemorragia grave o importante** el sangrado que está potencialmente asociado con la pérdida significativa de sangre (por ejemplo, el sangrado gastrointestinal), que requiere transfusión de sangre; o también el episodio de sangrado en un espacio crítico cerrado (por ejemplo, el sangrado intracraneal o el síndrome compartimental). La hemorragia grave también puede incluir la hemorragia que requiere una intervención para su control (por ejemplo, mediante cirugía, procedimientos de radiología intervencionista o tratamientos endoscópicos). La hemorragia mayor tiene un riesgo significativo de morbilidad e incluso de mortalidad, independientemente de la causa.



El **sangrado menor, pero clínicamente significativo**, incluye aquella hemorragia que requiere una evaluación médica o tratamiento menos invasivo, como la menorragia grave, equimosis o epistaxis. Todos los tipos de sangrado son importantes para el paciente. Sin embargo, en el sangrado muy leve, por lo general, no será necesaria la interrupción de la terapia anticoagulante.

Fármacos utilizables para realizar la reversión de la anticoagulación

Aparte de las medidas de monitorización hemodinámica y de soporte, pueden utilizarse en la actualidad estos agentes:

Vitamina K. Su nombre comercial en España es Konakion®. Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Si se elige la vía intravenosa, se debe diluir en 100 cc de suero fisiológico y se administra en no menos de 30 minutos. Es importante tener en cuenta que puede tardar entre 6 y 8 horas en hacer efecto, por lo que en hemorragias graves se deberá utilizar junto a plasma fresco congelado (PFC) o un concentrado de factores protrombínicos (CFP). La administración de vitamina K puede repetirse cada 12 horas durante un INR persistentemente elevado.

Plasma fresco congelado. Actúa de forma inmediata tras su administración. La dosis a administrar es de 10-15 ml/kg. Indicado en hemorragias graves.

Concentrado de factores protrombínicos. Es un derivado del plasma humano, que contiene factores de coagulación como el II, VII, IX y X asociados con heparina y/o complejo proteína C-S. Al igual que ocurre con el plasma fresco congelado, se debe valorar su administración en pacientes anticoagulados con riesgo de hemorragia muy grave. Se deben utilizar de forma concomitante a la vitamina K.

Escenarios

INR entre 3 y 5. Si no hay signos de sangrado, se recomienda el ajuste de la dosificación semanal, con suspensión de una dosis en determinados casos.

INR entre 5 y 7 sin sangrado. Se suspende la anticoagulación 1 o 2 días. Evitar situaciones de riesgo o fármacos. No es preciso administrar vitamina K. Se recomienda ajuste de la dosificación semanal.

INR entre 5 y 7 con sangrado. En caso de sangrado leve: no administrar la dosis de anticoagulante. Administrar hasta 4 mg de vitamina K por vía oral o intravenosa y antifibrinolíticos locales. Se debe hacer un control del INR antes de las 24 horas.

En caso de sangrado grave: suspender el anticoagulante. Administrar 10 mg de vitamina K por vía intravenosa y valorar la administración de PFC o de CFP.

Sangrado con el INR dentro del rango normal.

Deben buscarse causas locales que puedan justificar el sangrado y valorar cada caso en su contexto y la enfermedad de base que justifica la necesidad de anticoagulación. En caso de sangrado grave se revertirá la anticoagulación con la administración de 10 mg de vitamina K y se valorará si añadir o poner en su lugar PFC o CFP, como en el caso anterior.

Nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán)

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son medicamentos orales que inhiben una enzima específica en la cascada de la coagulación. Se les puede dividir en inhibidores directos de la trombina (factor IIa) y en inhibidores del FXa:

- El dabigatrán (Pradaxa®) es el único inhibidor oral directo de la trombina disponible para uso clínico.
- Rivaroxabán (Xarelto®), apixabán (Eliquis®) y edoxabán (Lixiana®, Savaysa®) son inhibidores orales directos del FXa.

En general, estos fármacos ofrecen ventajas respecto al tratamiento clásico: comienzo más rápido, efecto anticoagulante predecible, escasas interacciones, semivida corta y obtención de un adecuado objetivo terapéutico específico con menor riesgo de efectos adversos.

Riesgo de sangrado con el uso de ACOD

En relación con el riesgo de sangrado, el uso de estos nuevos fármacos es favorable comparado con los AVK en lo que se refiere a porcentajes de sangrado mayor, hemorragia mortal, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier otra causa.¹²

El riesgo general de hemorragia con ACOD frente a AVK fue revisado en un metaanálisis de 12 en-



sayos aleatorios que incluyeron 102.607 pacientes con fibrilación auricular o tromboembolismo venoso.¹³ En comparación con los AVK, los ACOD se asociaron con un menor riesgo de hemorragia grave, de hemorragia fatal y de hemorragia intracraneal. El riesgo de hemorragia gastrointestinal importante no fue mayor. El menor riesgo de hemorragia mortal con ACOD aún es más relevante si tenemos en cuenta la ausencia de antídotos específicos disponibles en estos ensayos hasta fechas recientes.

Manejo ante situaciones hemorrágicas

El manejo adecuado del sangrado asociado a los ACOD comienza por la estratificación del riesgo de gravedad de la hemorragia, el estado de anticoagulación (fármaco, dosis y última administración) e indicación subyacente para el anticoagulante.^{1,14}

Inicialmente se debe evaluar la gravedad de la hemorragia y el grado de deterioro hemostático. Esto incluye una historia clínica y la revisión completa de los medicamentos, evaluación de la gravedad del sangrado y de su localización, de la posibilidad de enfermedad hepática o renal, y del uso de fármacos antiagregantes. En todo caso, debe solicitarse una analítica general que incluya bioquímica con función renal y hepática, hemograma y coagulación, además del tratamiento de soporte.

Sangrado leve. Puede ser suficiente retrasar o suspender temporalmente el fármaco, tomar medidas de hemostasia local y, en caso de epistaxis o gingivorragias, pueden ser útiles los antifibrinolíticos tópicos como el ácido tranexámico.

Sangrado moderado. Debe suspenderse el fármaco y vigilar estrechamente la situación hemodinámica del paciente. Si es necesario, deben transfundirse hemoderivados. Hay que abordar anatómicamente la hemorragia (por ejemplo, cirugía, endoscopia o medidas locales) y administrar terapias prohemostáticas, tales como agentes antifibrinolíticos.

Sangrado grave. Se puede utilizar un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido tranexámico o ácido ϵ -aminocaproico), aunque tiene un grado limitado de evidencia científica detrás. Puede ser útil la administración de carbón activado por vía oral (excepto en el caso de hemorragia intra-

craneal) si la última dosis de anticoagulante fue durante las dos horas anteriores. La hemodiálisis se puede usar en pacientes seleccionados, si el potencial para la eliminación de cantidades significativas de fármacos es elevado. Esta medida solo en caso de uso de dabigatrán pues no es útil en el resto de ACOD.

Para los pacientes con un riesgo inminente de muerte por sangrado, o necesidad de una intervención invasiva de urgencia y tratados con dabigatrán, se debe administrar idarucizumab.^{15,16} Si no se dispone de este, se pueden utilizar concentrados de complejo protrombínico (CCP).¹⁷ Para dabigatrán, es más útil la administración del Factor VII recombinante activo o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA). El uso de CCP conlleva un riesgo protrombótico real y sustancial, por lo que, si es posible, se debe evitar, excepto en circunstancias clínicas extremas, como la hemorragia intracraneal. El uso de plasma fresco congelado (PFC) no ha demostrado ningún beneficio, salvo en el contexto de coagulopatías asociadas a sangrado masivo.

La hemorragia intracraneal es la complicación hemorrágica más temida y tiene una elevada morbimortalidad. Su tratamiento debe ser la reversión inmediata del fármaco anticoagulante. En el caso de una hemorragia intracraneal por dabigatrán debe usarse idarucizumab. No se administrará carbón activado por el riesgo de aspiración.

Primer y único agente de reversión específico en el mercado: Idarucizumab

Los ACOD proporcionan una clara disminución del riesgo hemorrágico respecto a los antivitaminas K, pero pese a ello, como anticoagulantes que son, con su utilización puede aparecer alguna situación hemorrágica grave. Ocasionalmente, en los pacientes en tratamiento con ACOD es necesario realizar un procedimiento urgente cruento. La inexistencia de antídotos con un mecanismo de acción rápido, eficaz y seguro de reversión de la anticoagulación ha sido uno de los principales inconvenientes para su mayor utilización.

Afortunadamente, en el último año se han conseguido datos clínicos importantes que dejan de lado este inconveniente: desarrollo de un antídoto eficaz y seguro de dabigatrán, con resultados clínicos que lo avalan. Veamos cuál es el meca-



nismo de acción de **idarucizumab** y los datos clínicos que muestran su utilidad clínica, publicados hace unos meses en *The New England Journal of Medicine*.¹⁵

¿Qué es el idarucizumab? Mecanismo de acción

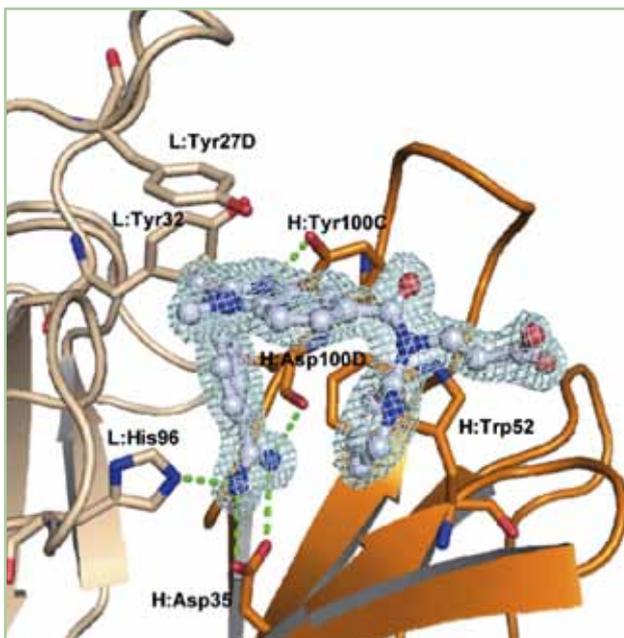
Dabigatrán, a diferencia de los otros ACOD, que ejercen su función anticoagulante bloqueando la actividad plasmática del factor X activo (FXa), obtiene su capacidad anticoagulante mediante el bloqueo de la enzima más relevante del sistema hemostático, la trombina (factor IIa), que es la responsable directa de la formación de fibrina y, en definitiva, de la generación del trombo.

Desde hace unos años se viene trabajando activamente en el desarrollo de un antídoto capaz de bloquear la actividad anticoagulante plasmática de dabigatrán circulante.¹⁸ La aproximación, en un primer momento, consistió en generar un anticuerpo monoclonal murino con alta afinidad para unirse a dabigatrán y que, a su vez, estaría acoplado a un hapteno. En un segundo paso, las secuencias murinas fueron remplazadas por humanas, tanto en la región constante como en la variable del anticuerpo. Este fragmento Fab hu-

manizado que era capaz de ligarse a dabigatrán, con el empleo de tecnología recombinante fue expresado en líneas celulares humanas. El hecho de ser un fragmento Fab y no una inmunoglobulina completa reducía su potencial inmunógeno y acortaba su vida media¹⁸ (**Fig. 1**).

Idarucizumab tiene mucha mayor afinidad para ligarse con dabigatrán que la propia trombina (coeficiente de afinidad de 2 pmol/l versus 0,7 nmol/l, respectivamente). Idarucizumab es capaz de ligar tanto dabigatrán libre como unido a trombina, formando un complejo estequiométrico 1:1. Diferentes estudios demostraron que el anticuerpo no se ligaba a trombina o a sus diferentes sustratos ni activaba la coagulación y plaquetas.¹⁸

La interacción de dabigatrán con idarucizumab es casi instantánea (milisegundos) y es irreversible. La inhibición es dependiente de la dosis. En estudios realizados en voluntarios sanos, se comprobó que idarucizumab se elimina por el riñón con un comportamiento bifásico, teniendo una vida media inicial de aproximadamente 45 minutos, y a las 4 horas de su administración es detectable solamente el 4% de la máxima concentración alcanzada en plasma.¹⁹ La eliminación plasmática de dabigatrán va acompañada de



αDabi-Fab

Idarucizumab

- Anticuerpo humanizado que se une y neutraliza dabigatrán.
- Comparte características estructurales con la trombina y *per se* no tiene efecto en los test de coagulación.
- El residuo benzamidina de dabigatrán se inserta en una cavidad formada entre la cadena pesada y la ligera del fragmento Fab.
- Dicha interacción es similar al bloqueo de la trombina por parte de dabigatrán.

Figura 1: Representación del idarucizumab, anticuerpo humanizado que se une con alta afinidad a dabigatrán y bloquea su efecto anticoagulante.¹⁸

una rápida normalización del tiempo de trombina diluido (TTd), del tiempo de ecarina (TE) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Una reciente publicación recoge todos los datos y detalles de la farmacocinética y del efecto farmacodinámico del antídoto.²⁰

A los estudios realizados en animales les siguieron los efectuados en voluntarios sanos, que completaron la información necesaria que requieren los estudios de Fase 1 y 2 de seguridad, tolerabilidad y datos farmacocinéticos.¹⁹ Los estudios comprendieron más de 200 voluntarios y demostraron que el fármaco, en dosis de hasta 8 g, se tolera bien. No se comprobó ninguna reacción de hipersensibilidad ni aparición de efecto adverso relevante.²⁰ También se comprobó como la administración previa de idarucizumab no influye a la hora de alcanzar una buena anticoagulación cuando se reinicia dabigatrán a las 24 horas de la infusión.

Todos estos resultados abrieron la puerta para iniciar el estudio en fase 3, conocido como The Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatrán (RE-VERSE AD).

Resultados y conclusiones del estudio RE-VERSE AD

RE-VERSE AD es un estudio clínico multicéntrico, prospectivo que tiene previsto incluir unos 500 pacientes, en más de 400 centros de 38 países. La finalización del reclutamiento de pacientes está prevista en 2016. La finalidad del estudio es comprobar la seguridad y capacidad de idaru-

cizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en pacientes que presentan una hemorragia grave (grupo A), o que requieren una reversión urgente (grupo B). En concreto, su objetivo primario es determinar el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante en las primeras cuatro horas tras la administración de idarucizumab (5 g administrados en dos bolos de 2,5 g en 50 ml de suero fisiológico). El tiempo de infusión total no debe durar más de 15 minutos. El efecto se produce a los 3-4 minutos de la administración. El objetivo secundario es determinar el restablecimiento de la hemostasia. El análisis de reversión del efecto anticoagulante se realiza con las determinaciones del TTd y del TE, ya que ambos test muestran una excelente correlación con la cantidad de dabigatrán plasmático. El tiempo en el cese del sangrado y el control de la situación hemorrágica fueron los parámetros clínicos de referencia para el objetivo secundario (restablecimiento de la hemostasia).

Los resultados del estudio intermedio han sido publicados recientemente¹⁵ y muestran los datos de 90 pacientes. En el grupo A fueron incluidos 51 enfermos, de los que 16 presentaban inestabilidad hemodinámica. En el grupo B se incluyeron 39 pacientes que requerían un procedimiento quirúrgico urgente (8 por fracturas y 5 por colecistitis aguda). La **Tabla 1** nos indica los detalles de los pacientes incluidos.

El TTd estaba prolongado en el 76% de los enfermos y el TE en el 90%. A las 4 h de la administración de idarucizumab estaban normalizadas el 100% de las pruebas de coagulación. Tras la infusión

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio RE-VERSE AD.¹⁵

	GRUPO A (n = 51)	GRUPO B (n = 39)	TOTAL (n = 90)
Edad (media, rango)	77 (48-93)	76 (56-93)	76,5 (48-93)
Varones (%)	77 (48-93)	18 (46)	50 (56)
Peso, kg (media, rango)	70 (42-127)	73 (49-116)	72 (42-127)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	59±33	65±36	62±35
Tipo de hemorragia (n, %)			
• Intracraneal	18 (35)	—	18 (20)
• Trauma	9 (18)	—	9 (10)
• Gastrointestinal	20 (39)	—	20 (22)
• Otros	11 (22)	—	11 (12)
Concentración de dabigatrán en plasma (ng/ml)	132	114	—



del primer vial (2,5 mg) se habían normalizado los tiempos en todos los casos, excepto en uno de ellos.

En el grupo A se comprobó el cese del sangrado en 38 enfermos (en los otros 13 no se pudo observar, pues sangraban por lugares no accesibles). El tiempo medio estimado por los investigadores del cese de sangrado fue de 11,4 horas. Por su parte, en el grupo B se notificó una hemostasia normal intraoperatoria en el 92% de los 36 enfermos a los que se realizó una intervención quirúrgica. Tampoco se observaron situaciones hemorrágicas en las 24 h posteriores al procedimiento quirúrgico.

De todos estos pacientes, que tenían un alto riesgo de sufrir un episodio tromboembólico al suspender la terapia anticoagulante, 5 desarrollaron un evento (en un caso, 48 h después de la admi-

nistración de idarucizumab; los otros cuatro, más de 72 h después de la infusión del antídoto). En ningún caso se pudo relacionar el cuadro oclusivo con la administración de idarucizumab, sino más bien con la situación de base.

De los 90 enfermos, 18 fallecieron (9 en cada grupo), es decir, una mortalidad del 20%. No obstante, la muerte no se atribuyó a la infusión de idarucizumab, sino más bien a las condiciones médicas preexistentes.

A tenor de estos resultados, la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA) consideró, en octubre de 2015, la aprobación de idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán o en situaciones de urgencia. Un mes después, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) siguió los mismos pasos.

PROTOCOLO DE USO DE IDARUCIZUMAB

Manejo general de las complicaciones urgentes en pacientes tratados con dabigatrán

De forma general, ante la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatrán deben determinarse 4 factores, ya que son la clave del manejo posterior²¹⁻²⁶.

- 1) El tiempo transcurrido desde la última dosis^{21-23,25}.
- 2) Los factores condicionantes de su farmacocinética, en especial la función renal (aclaramiento de creatinina calculado a partir de las cifras de creatinina plasmática según la fórmula de Cockcroft-Gault, que incluye edad, peso, creatinina sérica y sexo) y las posibles interacciones farmacológicas (**Tabla 2**). Estos dos factores permiten determinar el tiempo de eliminación (**Tabla 3**) y decidir las estrategias terapéuticas^{21,23,25}.
- 3) Determinación de la actividad anticoagulante existente (**Tabla 4**). En todos los pacientes es necesario determinar si dabigatrán se encuentra implicado en la génesis o agravamiento de la hemorragia (es decir, determinar el grado de actividad anticoagulante presente en el

momento de la evaluación clínica) mediante test de coagulación, idealmente cuantitativos, que permitan determinar los niveles plasmáticos de dabigatrán. Si estos test no están disponibles, pueden realizarse los test rutinarios, que dan una visión cualitativa muy útil en situaciones de urgencia^{27,28}.

- 4) La localización del sangrado y su gravedad clínica²¹⁻²⁷: La localización del área de sangrado no solo tiene importancia pronóstica, sino que además es fundamental para la decisión del tratamiento hemostático local. Por ello debe procederse a la identificación del punto sangrante mediante los procedimientos clínicos (exploración, sondajes, etc.) o instrumentales (endoscopias, radiodiagnóstico) apropiados, que, en ocasiones (endoscopias, radiología intervencionista), pueden también realizar técnicas de hemostasia en el mismo acto^{21-23,25}. Por último debe procederse a cuantificar la magnitud del sangrado y su repercusión (tanto hemodinámica como la posible existencia de anemia), evaluar los factores propios del paciente (comorbilidad, repercusión sintomática, riesgo de secuelas) y, de acuerdo con estos factores, estratificar la gravedad del san-

Tabla 2: Interacciones farmacológicas de dabigatrán.

Interacciones	Fármacos	Dabigatrán
↑ Actividad anticoagulante	Antimicóticos azólicos, inhibidores proteasa	No asociar
	Dronedarona	No asociar
	Macrólidos	Precaución
	Amiodarona	Precaución (insuficiencia renal)
	Quinidina	Precaución (insuficiencia renal)
	Verapamilo	Precaución (110 mg/12 h, administrar juntos)
↓ Actividad anticoagulante	Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina	No asociar
	Ciclosporina	No asociar
	Tacrolimus	Precaución
	AINE	Precaución si vida media larga
	Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta el riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética
	Otros anticoagulantes	No asociar

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 3: Semivida de eliminación de dabigatrán de acuerdo con la función renal.

Aclaramiento de creatinina	Semivida eliminación (horas)
>80 ml/min	13
>50 a ≤80 ml/min	15
>30 a ≤50 ml/min	18
≤30 ml/min	27

grado²¹⁻²⁵. Así, las hemorragias en pacientes anticoagulados pueden dividirse en leves, moderadas-graves, y con riesgo vital o afectación de órgano crítico (son de especial gravedad por su riesgo vital o de secuelas graves: sistema nervioso central, pericardio, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental)²⁵.

Indicaciones de uso de idarucizumab, de nombre comercial Praxbind®

El uso de idarucizumab, el agente de reversión específico para dabigatrán, está indicado en pa-

cientes adultos tratados con Pradaxa (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes²⁹:

- Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Modo de uso

El antídoto de dabigatrán debe usarse con el objetivo de revertir su efecto anticoagulante de forma inmediata en las indicaciones citadas anteriormente. Se presenta en viales con solución tampón inyectable para administración exclusivamente intravenosa, conteniendo 50 ml de solución con una concentración de 50 mg/ml (es decir, cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab). La dosis total es de 5 g, equivalente a dos viales de producto. Debe administrarse un primer vial (2,5 g) del fármaco en infusión intravenosa rápida (es decir, infusión con jeringa, bomba de infusión rápida u otro sistema adecuado que permita la administración "en bolo") y un segundo vial (2,5 g) a



Tabla 4: Determinación de la actividad anticoagulante con dabigatrán.

Fármaco	Test cuantitativos	Test semicuantitativos (rutinarios)
Dabigatrán	TTd	TTPa
<p>150 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentración plasmática (valle) 90 ng/ml <p>110 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle 37 ng/ml 	<p>Test de elección para determinar niveles plasmáticos y realizar dosificación del fármaco (excelente correlación con concentraciones plasmáticas de dabigatrán)</p> <p>Dabigatrán 150 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle (a las 12 h de la última administración) >200 ng/ml asocia mayor riesgo de sangrado Nivel valle 90 ng/ml indica anticoagulación terapéutica Nivel valle <48 ng/ml indica mínimo riesgo de sangrado <p>Dabigatrán 110 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle >67 ng/ml indica alto riesgo de sangrado 	<p>Concentraciones terapéuticas aumentan x 1,5 los valores de control</p> <p>Útil a concentraciones altas, buen valor predictivo negativo (valor normal traduce ausencia de efecto de dabigatrán): útil ante hemorragia / sobredosificación / cirugía (NO para dosificación del fármaco)</p> <ul style="list-style-type: none"> <36 segundos o dentro del rango de normalidad: sin efecto significativo 1,5 veces valor control: rango terapéutico adecuado >80 segundos o 2-3 veces control: alto riesgo hemorragia (anticoagulación supraterapéutica)
		TT
		Elevada sensibilidad a concentraciones bajas. Valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de dabigatrán

La normalidad de los test de laboratorio habituales permite excluir un efecto excesivo del fármaco, pero no son útiles para la dosificación / titulación de las dosis por su escasa fiabilidad a bajas concentraciones.

TT: tiempo de trombina; TTd: tiempo de trombina diluido; TTPa: tiempo de trombina parcial activado.

continuación. Los viales se administran seguidos, uno a continuación del otro (en ensayo clínico había un intervalo entre administración de viales de 15 minutos para realizar las extracciones plasmáticas pero en la práctica clínica no se requiere este intervalo de tiempo).^{15,29}

Aunque esta es la pauta habitual de administración del fármaco, en algunos pacientes se puede producir una recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre con prolongación concomitante de las pruebas de coagulación (tiempo de trombina [TT], TTd, TE, TTPa) hasta 24 horas después de la administración del fármaco. Dada esta posibilidad, se puede considerar la administración de una nueva dosis de idarucizumab siempre que exista una prolongación de las citadas pruebas de coagulación junto a situaciones como:

- Recurrencia de sangrado clínicamente relevante.
- Nuevo sangrado potencialmente mortal junto.

- Y necesidad de una segunda intervención quirúrgica o procedimiento invasivo urgente.

Precauciones especiales de conservación

Hay que conservar el fármaco siempre en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante hasta 48 horas, si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz, o durante 6 horas, si está expuesto a la luz.

Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 1 hora a temperatura ambiente.

Si se saca el vial de la nevera y se vuelve a meter, hay que controlar el tiempo que ha estado

expuesto a temperatura ambiente, pues debe restarse de la hora en el tiempo expuesto fuera de la nevera para la siguiente vez que se vaya a utilizar²⁹.

Sobredosificación

No hay experiencia ni indicación para otra dosificación que no sea la citada.

Sin embargo, en caso de administración accidental de idarucizumab y dado su mecanismo de acción (gran afinidad exclusivamente por dabigatrán, sin afectar a la trombina que no esté unida al mismo), no es de esperar ningún efecto sobre la coagulación. Su corta vida media y su eliminación, preferentemente por vía renal, comportan que, en el raro supuesto de sobredosificación, se elimine todo el fármaco administrado en un intervalo inferior a 24 horas. No se plantea otra actuación en este caso.

Monitorización del paciente durante y tras la administración de idarucizumab

Dado el mecanismo de acción del antídoto (inhibidor no competitivo que se une a dabigatrán con una afinidad aproximadamente 300 veces superior a la de este por la trombina²⁰), el inicio de la inhibición de la acción anticoagulante de dabigatrán es prácticamente instantáneo. La unión a dabigatrán de idarucizumab incluye el fármaco libre y el fármaco unido a trombina, así como los metabolitos activos del mismo en forma 1:1¹⁸. Una vez se produce dicha unión y formación de los complejos correspondientes, la acción anticoagulante de dabigatrán se neutraliza completamente. Estos complejos son estables, irreversibles y solo se ha descrito una mínima disociación de dabigatrán del complejo, sin repercusión clínica¹⁸.

Cabe destacar que la especificidad del agente reversor es exclusivamente por dabigatrán, de forma que no se produce ningún efecto sobre la trombina que no esté unida al mismo. Ello determina que no hay efectos secundarios derivados de las acciones de la trombina sobre las plaquetas, fibrinógeno o sobre la propia capacidad de generación de trombina. Por lo tanto, no existen efectos procoagulantes ni anticoagulantes intrínsecos a idarucizumab^{20,30}.

Aunque no es necesaria la monitorización rutinaria de la administración de idarucizumab, por su

farmacocinética estable y predecible²⁰, en la práctica clínica puede ser útil la determinación de la evolución de los test de coagulación habituales: TT, TTd, TE y TTPa. Una vez administrado el antídoto, estos test se normalizan de forma prácticamente inmediata y se observa una caída hasta prácticamente cero de la concentración plasmática de dabigatrán^{15,20}. Por su parte, la concentración plasmática del antídoto alcanza el nivel máximo a los 10-30 minutos de su administración. Su vida media de eliminación es de 45 minutos²⁰ y sigue una curva de metabolización/eliminación bifásica, que determina que, a las 12 horas de la administración de idarucizumab, su concentración plasmática sea mínima¹⁵. A las 24 horas, la concentración plasmática es prácticamente indetectable.

Como se ha comentado en el apartado anterior, en algunos pacientes se puede observar un repunte en la concentración plasmática de dabigatrán a las 12 o a las 24 horas de la administración de idarucizumab, acompañado de un discreto aumento concomitante de TTd y TE. Este efecto puede ser debido a la redistribución del dabigatrán existente en el espacio extravascular, hacia el compartimento intravascular, aunque no se alcanzan niveles terapéuticos en ningún caso¹⁵.

Reintroducción de dabigatrán

Siempre que se emplea un fármaco para la reversión del efecto anticoagulante de otro se asume un cierto riesgo de aparición de eventos trombóticos, pero su empleo se justifica cuando el riesgo de hemorragia es superior al de la propia trombosis. Por ello, tras la reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán con idarucizumab y cuando el riesgo hemorrágico no se considere elevado (bien porque se ha controlado la hemorragia que determinó su administración, o bien porque el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente de urgencia), será el momento de valorar la reintroducción del anticoagulante.

Para minimizar el riesgo trombótico, la reanudación de la anticoagulación se debe realizar *tan pronto como sea posible*. Tras una intervención quirúrgica se suele considerar que a partir de las 24 a 48 horas después de su finalización ya se ha restaurado completamente la hemostasia: por ello, a partir del día siguiente a la cirugía se puede reiniciar la administración del anticoagulante en procedimientos de bajo riesgo hemorrágico,



y debe retrasarse hasta entre 48 y 72 horas si se considera que el riesgo hemorrágico inherente al propio procedimiento quirúrgico lo requiere^{31,32}.

El protocolo de reinicio no ha sido completamente consensuado, pero se plantea pasar a anticoagulación completa cuando el riesgo hemorrágico sea menor^{31,33,34} (con un máximo de 48-72 horas³⁵). Como alternativa, cabe la opción de realizar un periodo de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas durante algunos días y a continuación se reintroduce dabigatrán a dosis completas^{31,35}.

Situaciones específicas de uso de idarucizumab en la práctica clínica

Hemorragia aguda

Tras lo anterior debe procederse al manejo, dependiendo de la gravedad del sangrado, pero siempre de forma sistemática²¹⁻²⁶: hemostasia local, reducción de la absorción de dabigatrán, facilitar la eliminación del fármaco del organismo, reposición de volumen y transfusión de hemoderivados cuando sea preciso. La gran mayoría de los episodios se solucionan con estas medidas. Solo en caso de hemorragias con riesgo vital, hemorragias graves que no respondan a las medidas generales o hemorragias en órganos con especial sensibilidad a la hemorragia se puede plantear la administración del agente de reversión idarucizumab^{15,20} (**Fig. 2**).

Tanto en el proceso de valoración como en el de manejo, es de gran importancia plantear las opciones de forma multidisciplinaria, contando con la colaboración de los especialistas en hematología, anestesiología y medicina intensiva, tanto para el manejo agudo como para decidir el procedimiento posterior de profilaxis a largo plazo, y de otros especialistas implicados (cirugía, endoscopias, etc.)²¹. No debe olvidarse nunca la evaluación de las causas de la hemorragia y deben plantearse las medidas a tomar a largo plazo, en especial de seguimiento y vigilancia, en colaboración con los demás especialistas implicados^{21,23,25}.

Hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal por ACOD es la situación hemorrágica más grave y, con razón, la más temida por cualquier médico, tanto a la

hora de prescribirlos como a la hora de enfrentarse a una de ellas en una urgencia neurológica. La mortalidad de la hemorragia intracraneal por AVK es casi del 50%^{40,41} y no lo es menos las producidas por ACOD (45-67%)⁴²⁻⁴⁴. Los pacientes en tratamiento con dabigatrán pueden presentar diferentes tipos de hemorragia intracraneal –intraparenquimatosas, subdurales o subaracnoideas–. Pueden ocurrir de modo espontáneo o bien ser consecuencia de un traumatismo craneal. Los tres tipos de hemorragias requieren de la suspensión completa del fármaco de modo transitorio o bien definitiva.

Las Guías de Práctica Clínica recomiendan la utilización de factores de CCP en pacientes con hemorragia intracraneal por ACOD.⁴⁵ No existe ningún ensayo clínico que haya demostrado el beneficio de esta medida, pero la recomendación viene basada en la capacidad de estos factores de normalizar la coagulación de un modo rápido, especialmente en los pacientes con AVK donde se constata una rápida normalización del INR. La normalización de los parámetros de la coagulación con los ACOD es más difícil de determinar, pues no se alteran los parámetros habitualmente utilizados en las situaciones de urgencia, salvo en el caso de dabigatrán. El idarucizumab en el estudio RE-VERSE AD demostró como el efecto biológico del dabigatrán era rápidamente bloqueado en cuestión de minutos.¹⁵ En el subanálisis publicado se incluyeron 18 pacientes con hemorragia intracraneal por dabigatrán. Sabemos que un porcentaje mayor del 30% de las hemorragias intracraneales tienden a crecer en las primeras horas. En el caso de las producidas por AVK es un hecho constatado, y recientemente se ha publicado como las hemorragias intracraneales por ACOD parece que tienen un sangrado de instauración más lenta, con un crecimiento en el volumen en un 33% de los casos.⁴⁶

Hoy en día, los pacientes con ictus cada vez llegan antes a los hospitales españoles y en mejores condiciones.⁴⁷ Las hemorragias intracraneales son solo un 20% del total de ictus, pero teniendo en cuenta que cada vez hay mayor esperanza de vida y cada vez hay más pacientes anticoagulados, este tipo de casos va a ir en aumento.⁴⁸ Si los pacientes llegan antes al hospital, los neurólogos necesitamos medidas terapéuticas que puedan revertir el efecto del anticoagulante en cuestión

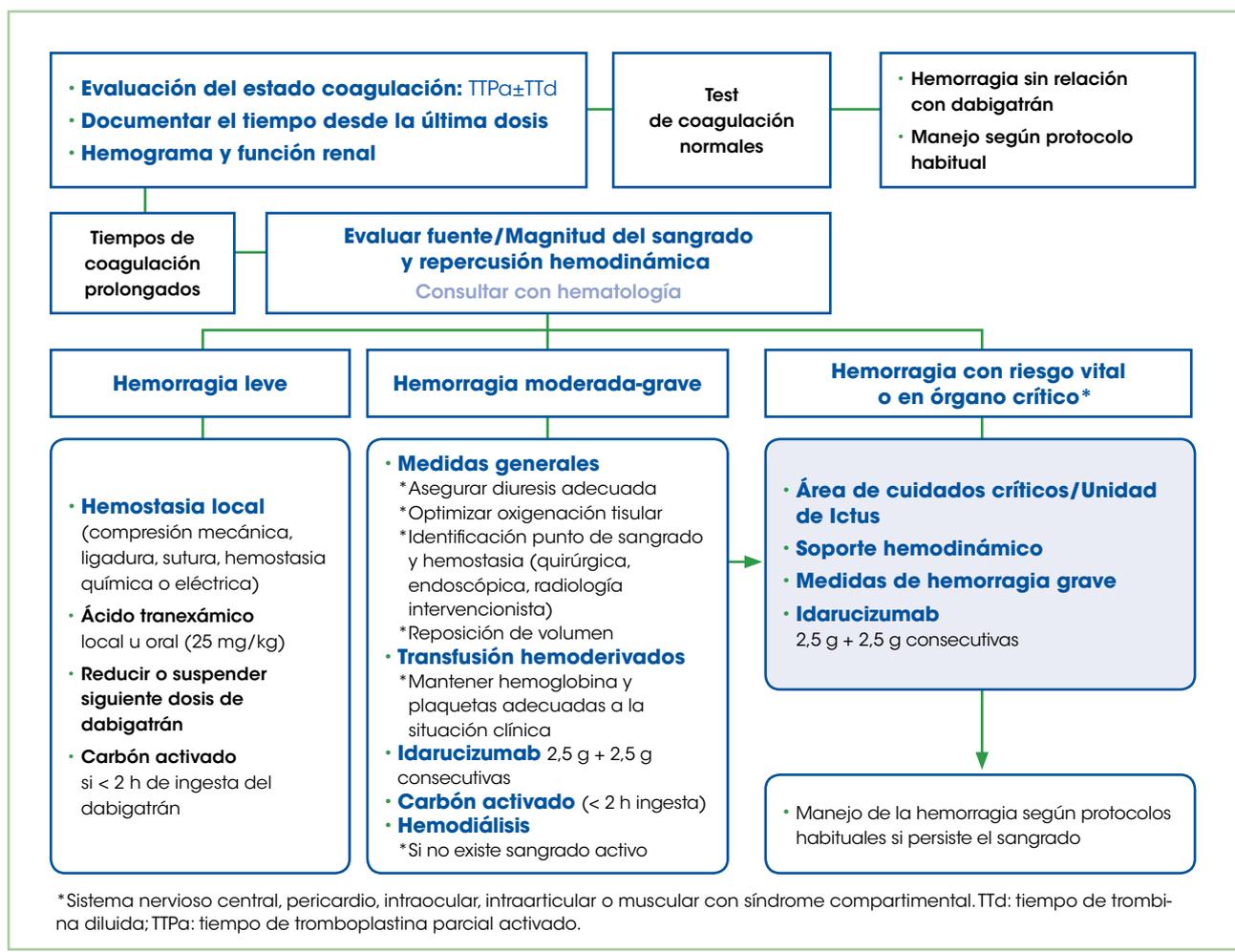


Figura 2: Manejo de la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatrán.

de minutos, como lo puede hacer idarucizumab, frenando el crecimiento del hematoma.

Las hemorragias intraparenquimatosas y las subaracnoideas se benefician del sistema código ictus extra e intrahospitalario, por lo que deben manejarse bajo este protocolo de actuación con la máxima rapidez posible. Solo deben tratarse con idarucizumab aquellas hemorragias cerebrales relacionadas con la administración de dabigatrán. El diagnóstico de la hemorragia intracraneal y el subtipo se realizará con un TAC craneal. Una vez realizado este diagnóstico, se debe administrar idarucizumab en su forma habitual con la máxima rapidez posible. Todos los pacientes con este tipo de hemorragia intracraneal se benefician de ser tratados con idarucizumab, salvo aquellos pacientes que se presenten con hemorragias intracraneales muy extensas que produzcan un daño neurológico irreversible. Tras la reversión de la anti-

coagulación, algunas de las hemorragias intracraneales podrán tener que requerir de un tratamiento neuroquirúrgico o endovascular. El paciente no debe recibir ningún tipo de antitrombóticos al menos en las siguientes 24-48 horas.

Sobredosificación de dabigatrán

El manejo de la sobredosificación (accidental o voluntaria) con dabigatrán se basa en 3 datos fundamentales: dosis ingerida y tiempo transcurrido desde la ingesta, actividad anticoagulante presente y existencia o no de sangrado activo. De forma simultánea se debe proceder a la evaluación del estado clínico y analítico del paciente (hemograma, función renal, test de coagulación) y a objetivar si existe sangrado activo a cualquier nivel. Si el estado clínico lo permite y el tiempo tras la ingesta medicamentosa lo aconseja, siempre se debe intentar reducir la absorción del medica-



mento mediante el lavado gástrico y la administración de carbón activado (dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta)²⁵.

Si no existe alteración en la evaluación primaria y los test de coagulación en pico son normales, es recomendable, aunque exista poco riesgo, repetir un nuevo test de coagulación a las 12 horas. Si los valores persisten dentro de la normalidad, puede procederse al alta del episodio. Siempre deben evaluarse las causas de la sobredosificación y, dependiendo de las mismas, replantear el tratamiento anticoagulante. La colaboración del especialista en hematología puede ser muy valiosa para decidir el procedimiento tras el alta en caso de sobreingesta accidental, así como la valoración por parte del psiquiatra en los casos de sobredosis voluntaria^{21,23,25}.

Si los test de coagulación están alterados, debe asumirse la ingesta y absorción del fármaco. La

clave del manejo posterior es la existencia o no de sangrado activo. Cuando existe hemorragia, debe actuarse de la misma forma que ante la hemorragia aguda por dabigatrán (véase el apartado anterior *Hemorragia aguda* y figura 2)²¹⁻²⁶. Si no existe sangrado el paciente debe permanecer en observación, con vigilancia estrecha de signos de sangrado y de la estabilidad hemodinámica. En estos pacientes debe asegurarse una adecuada diuresis, debe mantenerse la tensión arterial, garantizar la oxigenación tisular, depurar el fármaco cuando es posible (hemodiálisis) y debe vigilarse la evolución del estado de anticoagulación²⁵. Se repetirán cada 6 horas hasta su normalización, momento que el paciente podrá ser dado de alta tras la evaluación de las causas de la sobredosis y el replanteamiento del tratamiento en el futuro²⁵ (Fig. 3).

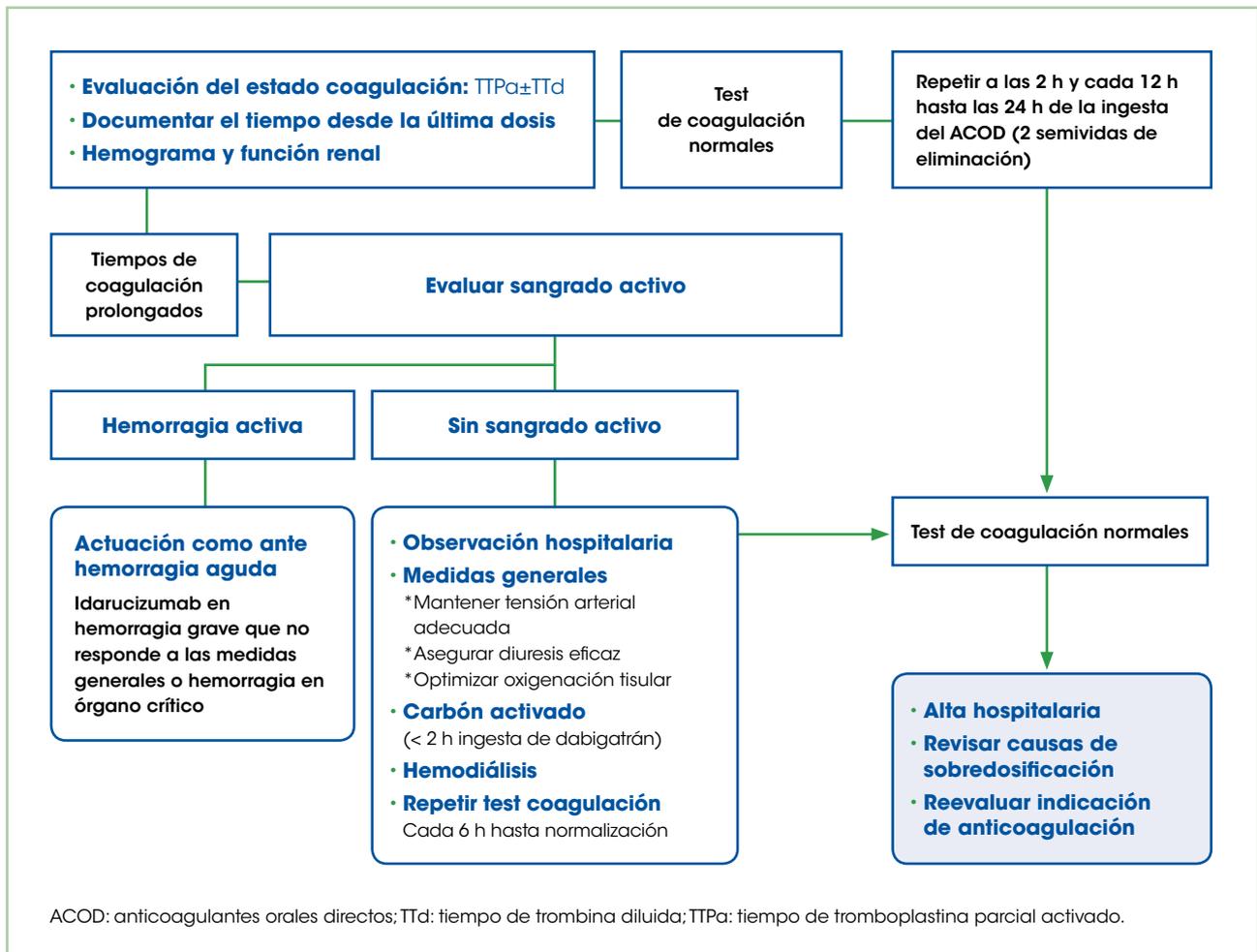


Figura 3: Manejo de la sobredosificación (accidental o voluntaria) con dabigatrán.



Cirugía urgente

Para valorar e indicar el uso de idarucizumab en casos de cirugía urgente es necesario, como ya se ha comentado, conocer el momento exacto de la administración de la última dosis de dabigatrán. Si han transcurrido al menos 48 horas en un paciente con función renal normal o 72 horas si la función renal está alterada (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min), la necesidad de administrar el antídoto no parece estar justificada en la mayoría de los casos, ya que en estas circunstancias es poco probable que dabigatrán sea una causa fundamental de un eventual sangrado, que debería manejarse siguiendo los protocolos habituales⁴⁹. Sin embargo pueden plantearse algunas excepciones, como los pacientes neuroquirúrgicos, en los cuales la valoración individual de cada caso puede ser determinante para la indicación del empleo del antídoto.

Si un paciente ha tomado dabigatrán hace menos de 48 horas y debe ser intervenido mediante cirugía urgente, que debe ser realizada antes de las 8 horas siguientes y en la que sea necesaria una hemostasia en rango de normalidad, se debe solicitar, en primer lugar, un TTPa o un TTd (aunque este no suele estar disponible en todos los hos-

pitales). A pesar de que, como se ha comentado, el TTPa tiene una menor sensibilidad (rango de detección >80 ng/ml), no existe linealidad en la relación y los resultados se afectan en función del reactivo utilizado²⁸. Un valor de TTPa 1,5 veces superior al valor normal refleja la existencia de una actividad anticoagulante de dabigatrán importante y se debe plantear la administración de idarucizumab para antagonizar su efecto.

Por el contrario, si no se alcanza dicho valor, la recomendación sería iniciar la cirugía sin administrar de forma profiláctica el antídoto. Un eventual sangrado intraoperatorio debería hacernos plantear el manejo de la hemorragia con los métodos hemostáticos habituales, pues es poco probable que se encuentre relacionada con los niveles plasmáticos elevados de dabigatrán.

En caso de cirugía urgente no es recomendable la anestesia neuraxial como primera opción. Sin embargo, en los pacientes cuya relación beneficio/riesgo así lo aconseje, se puede realizar cuando el TTPa esté normal, o sea inferior a 1,2 veces el valor de normalidad, y el resto de parámetros hemostáticos se encuentre también en rango de normalidad⁵⁰.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
2. Conolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol*. 2015;15:18.
4. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
5. Southworth MR, Reichman ME. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1272-74.
6. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4. pii: e001798.
7. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. Comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290-8.
8. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114:1277-89.
9. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;115:152-60.
10. Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:569.
11. Garcia D, Crowther MA, Ageno W. Practical management of coagulopathy associated with warfarin. *BMJ*. 2010;340:c1813.
12. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2012.
13. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124:2450.
14. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320.
15. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
16. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680.
17. Wong H, Keeling D. Activated prothrombin complex concentrate for the prevention of dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol*. 2014;166:152.
18. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda F, Park J, et al. T. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-62.
19. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-51.
20. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. The antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015;132:2412-22.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; epub August 31, 2015.
22. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2012;35:730-7.
23. Escolar G, García J, López MF, Roldán V. Guías sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible en <http://www.seth.es/index.php/guias-clinicas/guias-clinicas-nacionales.html>. Actualizado junio 2015.
24. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;7 489-98.



25. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg med J*. 2014;31:163-8.
26. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012;108:625-32.
27. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:756-60.
28. Hidalgo F, Gomez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62:450-60.
29. Idarucizumab. FDA, Approved drugs. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf Acceso 18-01-2016.
30. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Molina P, Pino M, Diaz-Ricart M, van Ryn J et al. Idarucizumab fully restores dabigatran-induced alterations on platelet and fibrin deposition on damaged vessels: studies in vitro with circulating human blood [abstract]. *Blood*. 2014;124:2878.
31. Ferrandis R, Castillo J, De Andres J, Gomar C, Gomez-Luque A, Hidalgo F, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Hemost*. 2013;110:515-22.
32. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM, Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015;19:203.
33. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119:3016-23.
34. Schulman S, Carrier M, Lee AYY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative management of dabigatran. A prospective cohort study. *Circulation* 2015;132:167-73.
35. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012;107:838-47.
36. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015; epub April 2.
37. Hartman SK, Teruya J. Practice guidelines for reversal of new and old anticoagulants. *Dis Mon*. 2012;58:448-61.
38. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
39. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion*. 2012;52(Suppl 1):45S-55S.
40. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2993-6
41. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700-5.
42. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1264-72.
43. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;45:1304-12.
44. Hart RG, Diener H-C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*
45. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracraneal. *Neurología*. 2013;28:236-49.
46. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants [published online December 14, 2015]. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2015.
47. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arias-Rivas S. Atención urgente al ictus en hospitales con unidad de ictus. Proyecto Quick. *Rev Neurol* 2016; 62 (7): 303-310.
48. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, et al. IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:272-81.
49. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
50. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de uso de los anticoagulantes orales de acción directa en el perioperatorio. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(Suppl 2):46-50.

Obra considerada de interés científico
por SEMES



Sociedad Española de
Medicina de Urgencias
y Emergencias

Con el aval de:



SEDAR
Sociedad Española de Anestesiología,
Reanimación y Terapéutica del Dolor

Con el auspicio de la
Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia (SETH)



SETH
Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia

Solicitado el aval:



Socio estratégico:



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA

SOCIO
ESTRATÉGICO

Coordinación científica

LEXIC



**Boehringer
Ingelheim**