

# ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS: MONITORIZACIÓN Y REVERSIÓN, DOS GRANDES DIFICULTADES

## DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: MEASUREMENT AND REVERSAL, TWO BIG TROUBLE

**Irene González Aguirre<sup>1</sup>**  
**María Claudia Carrillo Navarro<sup>2</sup>**  
**Augusto Guerrero García<sup>3</sup>**  
*ESE Hospital Cari, Colombia*

### RESUMEN

La tromboembolia representa una importante causa de morbimortalidad, siendo la anticoagulación el pilar del tratamiento. Los anticoagulantes orales directos, constituyen una opción que supera algunos de los inconvenientes con warfarina, como la monitorización rutinaria. No obstante con su inclusión en la práctica clínica, surgieron otras limitaciones: la dificultad para su medición cuando se requiere, debido a la poca disponibilidad y estandarización de pruebas hemostáticas; y la falta de antidotos para reversión, frente a hemorrágicas severas. Sin embargo recientemente fue aprobado idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza al dabigatrán, no disponible en Colombia. Se concluye que estos fármacos, son una opción atractiva, que requieren el desarrollo de pruebas diagnósticas y agentes de reversión específicos accesibles.

Se realizó una búsqueda en bases de datos como Pubmed, Clinical Key, Embase, Evidence- Based MEDICINE, con las palabras clave dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, monitorización, sangrado. Se incluyó literatura en idioma inglés y español entre 1998-2016.

**Palabras clave:** dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, monitorización, sangrado

### ABSTRACT

Thromboembolism is a major cause of morbidity and mortality, with anticoagulation being the mainstay of treatment. The direct oral anticoagulants are an option to overcome some of the drawbacks of warfarin, such as routine monitoring. Nevertheless, new constraints have emerged by their inclusion in clinical practice: the difficulty in measuring, due to the limited availability and standardization of hemostatic tests; and the lack of antidotes for reversal, to deal with severe bleeding. However, idarucizumab was recently approved, it's a monoclonal antibody that neutralizes dabigatran, but is not available in Colombia. We concluded that these drugs are an attractive option, which require the development of diagnostic tests and available specific reversal agents.

We made the research on databases such as Pubmed, Clinical Key, Embase, Evidence-Based Medicine, with keywords dabigatran, rivaroxaban, apixaban, monitoring, bleeding. We include the literature in English and Spanish language between 1998 and 2016.

**Keywords:** dabigatran, rivaroxaban, apixaban, monitoring, bleeding

### Recibido:

### Aceptado:

1. Internista Hematóloga, docente de postgrado de la Universidad Libre. Facultad de ciencias de la salud Postgrado Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. irenegonzalezaguirre@hotmail.com
2. Residente de 3er año de medicina interna. Facultad de ciencias de la salud Postgrado Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. mariaclaudia\_2401@yahoo.es
3. Residente de 3er año de medicina interna. Facultad de ciencias de la salud Postgrado Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. asguerrero2013@gmail.com



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica, suponen una alta carga social. Cada año en EEUU aproximadamente 795.000 adultos experimentan una enfermedad cerebrovascular (ECV) (1, 2), la embolia constituye el 15-30 %, (3, 4) y su riesgo de recurrencia, está alrededor del 10 % en el primer año.

La tromboembolia venosa (TEV), es la tercera causa de morbilidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la ECV (5), donde aproximadamente el 25 % de pacientes mueren antes del ingreso hospitalario (6).

El tratamiento anticoagulante oral en estos pacientes durante décadas se logró, gracias a los antagonistas de la vitamina K (AVK), pero su estrecho margen terapéutico, necesidad frecuente de monitoreo y ajuste de dosis motivó del desarrollo de nuevos anticoagulantes orales como: inhibidor directo de la trombina (dabigatrán etexilato), e inhibidores del FXa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán, este último no disponible en Colombia).

Estos fármacos tienen escasa variabilidad intra e interindividual, por tanto su actividad biológica es más predecible, y no requieren monitorización sistemática de su efecto anticoagulante (7). Sin embargo hay situaciones especiales, como la hemorragia, que si justifican el control, aunque no puede hacerse fácilmente. Las pruebas disponibles tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y tiempo de trombina (TT) no se encuentran estandarizados y no logran reflejar una adecuada correlación con la actividad anticoagulante. Los estudios más precisos como tiempo de trombina diluido (TTd), tiempo de ecarina y las pruebas de actividad anti Xa, solo se encuentran en centros especializados de hemostasia.

Por otra parte, cuando se produce una hemorragia mayor (8), el abordaje óptimo es incierto, ya que lamentablemente hasta el momento no hay agentes de reversión específicos disponibles y las estrategias para el manejo son poco claras (9).

Ambos aspectos, tanto las limitaciones para la monitorización, como la incertidumbre en cuanto al manejo de las complicaciones hemorrágicas, representan las principales desventajas del tratamiento con anticoagulantes orales directos DOACs (10), lo que justifica y sustenta la importancia de esta revisión bibliográfica, la cual se realiza con el fin de crear una fuente de consulta académica que permita aclarar, al personal médico, los aspectos que hasta el día hoy puedan ser confusos sobre el manejo de estos fármacos.

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos como Pubmed, Clinical Key, Embase, Evidence-Based MEDICINE, con las palabras clave con las palabras clave dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, monitorización, sangrado. La búsqueda incluyó literatura en idioma inglés y español entre los años 1998-2016.

## FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

En el mecanismo de coagulación se distinguen 2 fases una celular o hemostasia primaria y otra plasmática o hemostasia secundaria. En la primera primordialmente se destaca la vasoconstricción, posterior a la injuria, mediada por liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina y los mecanismo de adhesión, activación y agregación plaquetaria. En la otra fase intervienen los factores de la coagulación y el sistema fibrinolítico. Esta tradicionalmente se ha dividido en vía intrínseca y extrínseca. En la vía intrínseca se produce la activa-

ción secuencial de los factores XII, XI, IX, quien en presencia de calcio, factor VIIIa y fosfolípidos activa al factor X. (11)

La vía extrínseca se activa con la expresión del factor tisular (TF) quien se une al factor VIIa para formar un complejo que activa al factor X. La activación del factor X representa la vía común que en presencia de FVa, fosfolípidos y calcio, produce la conversión de protrombina en trombina y posteriormente de fibrinógeno en fibrina, que por la presencia del factor XIIIa es estabilizada. (11)

Esta teoría clásica de la coagulación es útil para fines teóricos y para la interpretación de pruebas de laboratorio, pero está claro que los mecanismos celulares y plasmáticos, ocurren de manera simultánea como lo plantea el modelo celular de la coagulación.

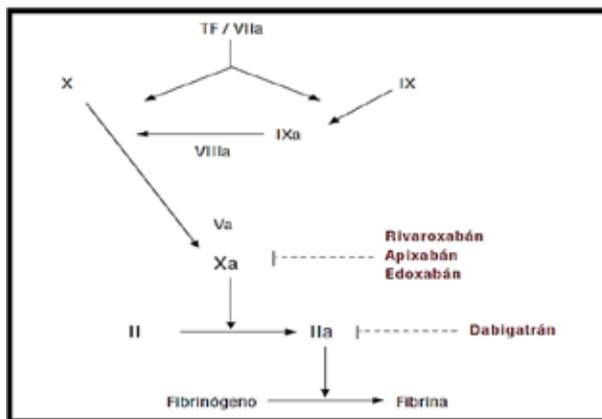
### ANTICOAGULANTES ORALES, CONCEPTOS GENERALES

Por muchos años los AVK ha representado los anti-coagulante de referencia, ya que gracias al bloqueo de la enzima epóxido reductasa logran inhibir la actividad de los factores vitamina K dependientes. (12,13,14). Sin embargo en la práctica clínica presentan ciertas dificultades, vida media muy larga entre 25 y 60 horas, inicio de acción es muy lento, de 3-5 días (15), ventana terapéutica muy estrecha y gran variabilidad inter e intraindividual de su efecto anticoagulante, debido a polimorfismos genéticos y múltiples interacciones con alimentos y fármacos. Todo esto exige una monitorización frecuentemente (TP/INR cada 4-6 semanas), para ajustar la dosis y mantener niveles razonables de seguridad y eficacia. (16).

Ante las limitaciones encontradas con los dicumarínicos, surgieron otras alternativas de anticoagulación oral, los DOACs, quienes en su mecanismo de acción se encargan de inhibir, de forma directa y reversible, al FXa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán), y a la trombina (IIa) (dabigatrán etexilato) (Figura 1).

Por su perfil farmacocinético estos medicamentos superan, algunos de los inconvenientes del tratamiento con warfarina (Tabla 1). Su margen terapéutico es más amplio, su inicio de acción más rápido, tienen un efecto rápidamente reversible, presentan pocas interacciones medicamentosas (Tabla 2) y no requieren vigilancia biológica constante.

Dabigatrán etexilato es un profármaco, que no puede ser absorbido a nivel intestinal por lo que requiere transformación por esterasas a dabigatrán, su metabolito activo, alcanzando una biodisponibilidad 6-10 %. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se consigue en 2 horas (17). La semivida de eliminación oscila entre 14 y 17 horas.



**Figura 1. Mecanismo de acción de DOACs**  
Fuente: Tomada de Mateo (109).

La unión a proteínas es baja (35%) y se elimina por vía renal en un 80% sin metabolizarse, necesitando ajuste de dosis en enfermedad renal. (18)

El rivaroxabán no requiere transformación, su biodisponibilidad por vía oral es del 80%, la  $C_{max}$  se consigue a las 3 horas y la semivida es de 5-9 horas. Un 33 % se excreta vía renal sin metabolizarse, otro 33 % metabolizado y el resto por heces de forma inalterada, su unión a proteínas plasmáticas es alta > 90%.

El apixabán se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%, alcanza su pico plasmático a las 3 horas y la vida media es de 8 y 15 horas. El 87% se encuentra unido a proteínas plasmáticas y solo el 27 % se elimina por vía renal (19).

### INDICACIONES DE DOACs

Las indicaciones aprobadas hasta la fecha son: prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, prevención secundaria de síndrome coronario agudo (SCA), profilaxis de TEV (que incluye trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en cirugía ortopédica mayor (reemplazo de cadera y rodilla), tratamiento y prevención a largo plazo de la TEV recurrente.

En FA no valvular existen 4 ensayos clínicos primordiales.

**Tabla 1. Características de DOACs**

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular(Da)	658	436	460	548
Unión a proteínas(%)	35	>90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6-10	80	50	50
T max(h)	2	3	3	1-2
Semivida(h)	14-17	5-9	3-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco activo	27	35
Delizable	Si	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	<4% CYP3A4
Transporte GP-P	Si	Si	Si	Si

Fuente: Tomada de Mateo (18)

**Tabla 2. Interacciones farmacológicas de DOACs**

	<b>Inductores de la gp-P</b>	Rifampicina
<b>Fármacos que disminuyen concentración DOACs</b>	<b>Inductores de la gp-P y CYP 3A4</b>	Bromocriptina, carbamazepina, colchicina, ciclosporina, dexa metasona, indinavir, morfina, hierba de St. John, tacrolimus, fenitoina, fenobarbital
<b>Fármacos que aumentan concentración DOACs</b>	<b>Inhibidores de la Gp-P y CYP 3A4</b>	Amiodarona, amitriptilina, astemizol, carvedilol, claritromicina, cortisol, disulfiram, eritromicina, fluoperazina, jugo de arándanos, haloperidol, nifedipina, quinidina, ritonavir, imvastatina, testosterona, tacrolimus, verapamilo, diltiazem, ketoconazol, itraconazol, posaconazol

Fuente: Adaptada de Escolar et al. (19).

Se comparó warfarina a dosis individualizada para mantener INR entre 2 y 3 con: dabigatrán (150 y 110 mg cada 12 horas) en el estudio RE-LY (21), rivaroxabán 20 mg/día en el estudio ROKET-AF (22) y apixabán 5 mg/día en el estudio ARISTOTELE (23). En cuanto a la disminución de ictus y embolismo sistémico se demostró superioridad con dabigatrán 150 mg y apixabán, mientras que rivaroxabán y dabigatrán 110 mg, resultaron no inferiores a warfarina. Todos los DOACs se asociaron a un menor riesgo de hemorragia intracraneal, la disminución del sangrado mayor se evidenció con apixabán y dabigatrán 110 mg, mientras que rivaroxabán y dabigatrán 150 se acompañaron de un incremento en el sangrado gastrointestinal. El estudio AVERROES (24) comparó apixabán con ácido acetilsalicílico en pacientes con FA con contraindicaciones para warfarina, demostrando clara superioridad frente a eventos tromboembólicos sin incremento del riesgo de sangrado, por lo que el estudio tuvo que ser suspendido.

En paciente con FA, el inicio de anticoagulación, debe basarse en la determinación del riesgo cardioembólico, a través de la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (Tabla 3), donde un puntaje mayor o igual a 1 sugiere alto riesgo justificando esta terapia. Concomitantemente debe evaluarse el riesgo hemorrágico con el HAS-BLED (Tabla 3), aunque el alto riesgo (3 o más puntos) no contraindica la anticoagulación, pero si advierte sobre un control más exhaustivo.

**Tabla 3. Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC**

Acrónimo CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	Puntaje
Falla cardíaca	1
Hipertensión arterial	1
Age (edad mayor de 75 años)	2
Diabetes Mellitus	1
Stroke (ECV-AIT)	2

Enfermedad vascular	1
Age (edad de 65-74 años)	1
Sexo femenino	1
<b>Puntaje máximo</b>	<b>9</b>

Fuente: Adaptada de Camm et al. (25).

**Tabla 4. Escala HAS-BLED**

Letra	Característica clínica	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (<65)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Fuente: Adaptada de Camm et al. (25)

Para prevención secundaria de SCA el único DOAC autorizado es rivaroxabán con el estudio ATLAS ACS 2- TIMI 51, que a una dosis de 2,5 mg cada 12 horas demostró disminución de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o ECV con un discreto incremento del sangrado. (26)

En profilaxis de TEV, posterior a cirugía ortopédica están aprobados: dabigatrán, apixabán y rivaroxabán con los estudios RE-NOVATE II (27), ADVANCE-2 (28), y RECORD 1, 2, 3, 4 (29).

En el tratamiento y prevención de recurrencias en TEV los ensayos RE-COVER (30), EINSTEIN (31-33) y AMPLIFY (34) demostraron, los DOACs, ser no inferiores al tratamiento estándar con enoxaparina y warfarina con riesgo de sangrado similar (Tabla 4).

**Tabla 4. Indicaciones y dosis de DOACs**

	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>
Prevenición del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA	150 mg/12 h (110 mg/12 h mayores de 80 años, TFG 30-49 ml/min, pacientes con riesgo hemorrágico, combinaciones con algunos fármacos)	20 mg/24 h (15 mg/24 h si insuficiencia renal moderada)	5 mg/12 h 2,5 mg si: edad > 80 años, peso <60 kg, TFG 15-29 ml/min
Prevenición secundaria SCA		2,5mg/12 h	
Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera)	Dosis de inicio de 110 mg y luego 220 mg/24 h (75 mg y luego 150 mg si insuficiencia renal moderada o edad > 75 años o con algunos fármacos)	10 mg/24 h	2,5 mg/12 h
Tratamiento y prevención de recurrencias TVP y EP	150 mg/12 h (110 mg/12 h mayores de 80 años, TFG 30- 49 ml/min, pacientes con riesgo hemorrágico, combinaciones con algunos fármacos)	15 mg/12 h 3 semanas, luego 20 mg/24 h (15 mg/24 h si insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado)	10 mg dos veces durante los primeros 7 días, continuar de 5 mg/24 h

Fuente: Adaptada de Escolar et al. (19).

### MONITORIZACIÓN DE DOACs

Aunque los DOACs no ameriten monitorización rutinaria, hay circunstancias específicas en las que la medición se hace necesaria, tales escenarios incluyen:

- Sangrado.
- Cirugía o procedimientos invasivos
- Identificación de niveles sub o supratrapéuticos frente a interacciones farmacológicas y en pacientes con pesos extremos.

- Deterioro de la función renal o hepática.
- Tratamiento perioperatorio
- Reversión de la anticoagulación
- Sospecha de sobredosis
- Evaluación de la adherencia en eventos trombóticos durante el tratamiento.

Actualmente la espectrometría de masas se considera el método estándar de oro que demuestra con buena exactitud y precisión la concentración real de estos medicamentos. Es una técnica de aná-

lisis, que permite determinar la distribución de las moléculas de una sustancia en función de su masa, pero está limitada por, demora en la obtención de resultados, altos costos y necesidad de personal entrenado para su interpretación. Por esta razón el comité de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda la utilización de pruebas semicuantitativas, más asequibles, que logran identificar el estado de anticoagulación, pero sin determinar la concentración plasmática de la droga. (34)

A la hora de interpretar los resultados obtenidos, es necesario tener en cuenta: a) la farmacocinética de cada anticoagulante y su vida media, b) las pruebas de coagulación más sensibles para cada producto, c) la función renal, d) la dosis que recibe el paciente y la hora de la última toma y e) uso otros fármacos. Esta información es fundamental, ya que, los resultados se modifican con base en cada uno de estos factores, por lo que el médico tratante siempre debe indagarla. Así, un test de coagulación normal, obtenido a las 2 o 3 horas de la toma del fármaco, momento en el que se presupone la concentración máxima del mismo, podría sugerir que el paciente no está tomando el anticoagulante, mientras que un test excesivamente prolongado, previa a la siguiente dosis, podría indicar incremento del riesgo hemorrágico (36).

Teóricamente parece ser fácil la interpretación de las pruebas de coagulación con DOACs, si se conoce la farmacocinética de cada uno y los demás factores mencionados anteriormente que influyen en su resultado. Sin embargo, en la práctica clínica no es así, ya que actualmente estas pruebas no se encuentran estandarizadas para su utilización en DOACs, por lo que los resultados pueden ser variables.

### **Pruebas para inhibidor directo de trombina (dabigatrán)**

**TTPA.** Es una prueba sensible al dabigatrán (dependiendo del reactivo utilizado), sin embargo muestra una relación concentración-respuesta curvilínea, por lo que a muy elevados niveles plasmáticos >400 ng/dl puede no expresar prolongaciones significativas, subestimando su efecto. (37).

**TP.** Es poco sensible pudiendo ser normal aún en pacientes con rangos supratherapéuticos.

**TT.** Es extremadamente sensible al efecto anti-trombina del dabigatrán, mostrando una relación lineal prolongándose hasta 20 veces con respecto al control. Por lo que un valor, un TT normal descarta la presencia de este fármaco en sangre. Sin embargo ante esta exagerada sensibilidad y en busca de aumentar la operatividad y precisión de la prueba, surge una técnica de medición, preparando una mezcla de plasma problema, diluido con plasma normal antes de la adición de la trombina, conocida como tiempo de trombina diluido (TTd) o Hemoclot® (test automatizable disponible en el mercado). Esta técnica, exhibe un alto grado de linealidad con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, prolongándose unas 2 veces respecto al valor control con las dosis referidas. Sin embargo, su disponibilidad es limitada (36,37).

**Ensayos con ecarina.** La ecarina es un veneno de serpiente (*Echis carinatus*), que escinde la protrombina para formar meizotrombina, un intermediario inestable de la trombina (también inhibido por dabigatrán). Hay dos ensayos que utilizan ecarina como reactivo: el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el análisis cromogénico de ecarina (ACE).

Estas dos pruebas son muy sensibles al dabigatrán

presentando buena linearidad con las concentraciones del fármaco, aunque su uso se ven obstaculizados por falta de estandarización, variabilidad en la sensibilidad entre los diferentes lotes de ecarina, altos costos y disponibilidad limitada (38).

### Pruebas para inhibidores directos de FXa

**TP.** Su sensibilidad es muy variable de acuerdo al reactivo utilizado, no obstante, es la más útil para determinar el grado de anticoagulación con rivaroxabán. Su prolongación es proporcional al nivel plasmático de este medicamento, tanto así que niveles normales de TP podrían excluir la presencia de este fármaco en plasma. El TP con el edoxabán se prolonga dependiendo de dosis, pero pierde sensibilidad con apixabán probablemente porque el apixabán se une al factor Xa más lentamente. (39)

**TTPA.** Es muy poco sensible por lo que su utilidad es limitada (40).

**Dosaje de actividad anti Xa por método cromogénico.** La medición de la actividad anti FXa se correlaciona de manera lineal con los niveles plasmáticos del fármaco. Su principal inconveniente es que los laboratorios están calibrados con un estándar para heparinas por lo que sus resultados no pueden extrapolarse para monitorizar DOACs. (41)

## MANEJO DEL SANGRADO Y REVERSIÓN DE DOACs

Aunque el riesgo de sangrado con DOACs resultó ser inferior a warfarina en algunos ensayos clínicos, en todo paciente anticoagulado la probabilidad de presentar algún evento hemorrágico esta alrededor de 5 % y el 1% cursará con un sangrado mayor (42,43).

El sangrado es un espectro, que puede ir desde leve hasta una hemorragia fatal, de manera que es importante establecer su intensidad, para decidir la actitud terapéutica. Por lo que debe clasificarse en:

- Hemorragia mayor potencialmente mortal o grave: cuando hay HIC sintomática, reducción de Hb  $\geq 5$  g/dl, transfusión de  $\geq 4$  unidades de sangre, hipotensión que requiere inotrópicos o sangrado que requiere intervención quirúrgica)
- Hemorragia mayor moderada a severa: la que cursa con reducción de la Hb  $\geq 2$  g/dl, o transfusión de  $\geq 2$  unidades de sangre, o sangrado sintomático en un órgano crítico.
- Hemorragia moderada: el sangrado gastrointestinal
- Hemorragia menor: sangrado petequiral, cutáneo, mucosa, retiniana sin afectación de la visión y es clínicamente significativa cuando requiere una evaluación médica o tratamiento poco invasivo (44)

Actualmente las recomendaciones para el manejo del sangrado con DOACs se basan en opiniones de expertos, debido a la poca evidencia (Figura 1).

En el abordaje inicial es importante tener en cuenta: la gravedad de la hemorragia y el estado de anticoagulación.

Para evaluar la gravedad de la hemorragia se necesita una historia clínica y un examen físico completo, identificando qué tan grave es el sangrado y dónde se encuentra, cual es el tratamiento anticoagulante, dosis y hora de la última toma, antecedente de enfermedad renal, hepática y/o uso de otros fármacos que incrementen la vida media de DOACs. (45)

Es necesario la determinación seriada de signos

vitales, Hb, recuento de plaquetas, realización de imágenes y endoscopias dependiendo del contexto clínico.

Para valorar el estado de anticoagulación, es importante establecer el intervalo desde la última dosis ya que se espera la anticoagulación haya cesado totalmente después de cinco vidas medias desde la última administración del anticoagulante, en pacientes con función renal y hepática normales ya que alteraciones a este nivel pueden asociarse a incrementos en la vida media. Como fue expuesto en el tópico anterior las pruebas de hemostasia no se encuentran estandarizadas lo que exige, consultar con el personal del laboratorio, respecto a los métodos utilizados y los valores de referencia de cada institución (35).

Ante una hemorragia leve, se recomienda suspender el anticoagulante sopesando riesgo/beneficio, utilizar medidas hemostáticas locales y anti fibrinolíticos tópicos (43).

En el sangrado moderado, se recomienda discontinuar el fármaco, transfundir glóbulos rojos y plasma fresco congelado (PFC) por anemia severa o coagulopatía (CID) respectivamente.

El sangrado mayor requiere:

- Medidas generales: ingreso a cuidados intensivos, soporte hemodinámico, transfusional, control térmico, ácido base e hidroelectrolítico.
- Eliminación del fármaco: Mediante la administración de carbón activado si la última dosis fue por lo menos en las últimas 2 horas para dabigatrán, 8 horas para rivaroxabán y 6 horas para apixabán (46). La diálisis es una opción solo para dabigatrán que es el único DOAC con baja afinidad a proteínas plasmáticas (43).

- Intervenciones activas pro hemostática como terapia adyuvante, productos de factores de coagulación, antídotos y cirugía.

La terapia adyuvante incluye antifibrinolíticos como ácido tranexámico a dosis de 10 a 20 mg/kg en bolo inicial, seguido de 10 mg/kg vía intravenosa (IV) cada seis a ocho horas, y ácido aminocaproico a dosis de 2gr IV cada 6 horas (46).

Los productos de factores de coagulación también se recomiendan cuando la hemorragia no pueda ser controlada con el retiro del anticoagulante y cuando se requiera rápidamente la reversión como en el caso de una cirugía urgente, ya que con estos productos existe un riesgo de trombosis alrededor del 1 %. Dentro de estos agentes se destacan:

- Concentrado de complejo protrombínico (CCP), que contiene altos niveles de factores vitamina K dependientes. Se clasifica en CCP de cuatro factores o tres factores, de acuerdo a la presencia del factor VII, ya sea activo o no. La presentaciones comerciales incluyen; CCP de tres factores no activado (Profilnine<sup>®</sup>, Bebulin<sup>®</sup>), CCPa de tres factores activado (Beriplex<sup>®</sup>, Octaplexw<sup>®</sup>) y CCPa de cuatro factores (FEIBA<sup>®</sup>).

Los estudios sobre eficacia de estos agentes en la reversión del efecto antitrombótico de DOACs han mostrado resultados contradictorios.

En un modelo murino de HIC por dabigatrán, el CCP, evitó el crecimiento del hematoma y redujo la mortalidad (47). Mientras que, en un estudio, controlado con placebo, de voluntarios sanos que recibieron dabigatrán (150 mg cada 12 horas), seguido de CCP 50 UI/kg no hubo corrección de tiempos de coagulación. (48)

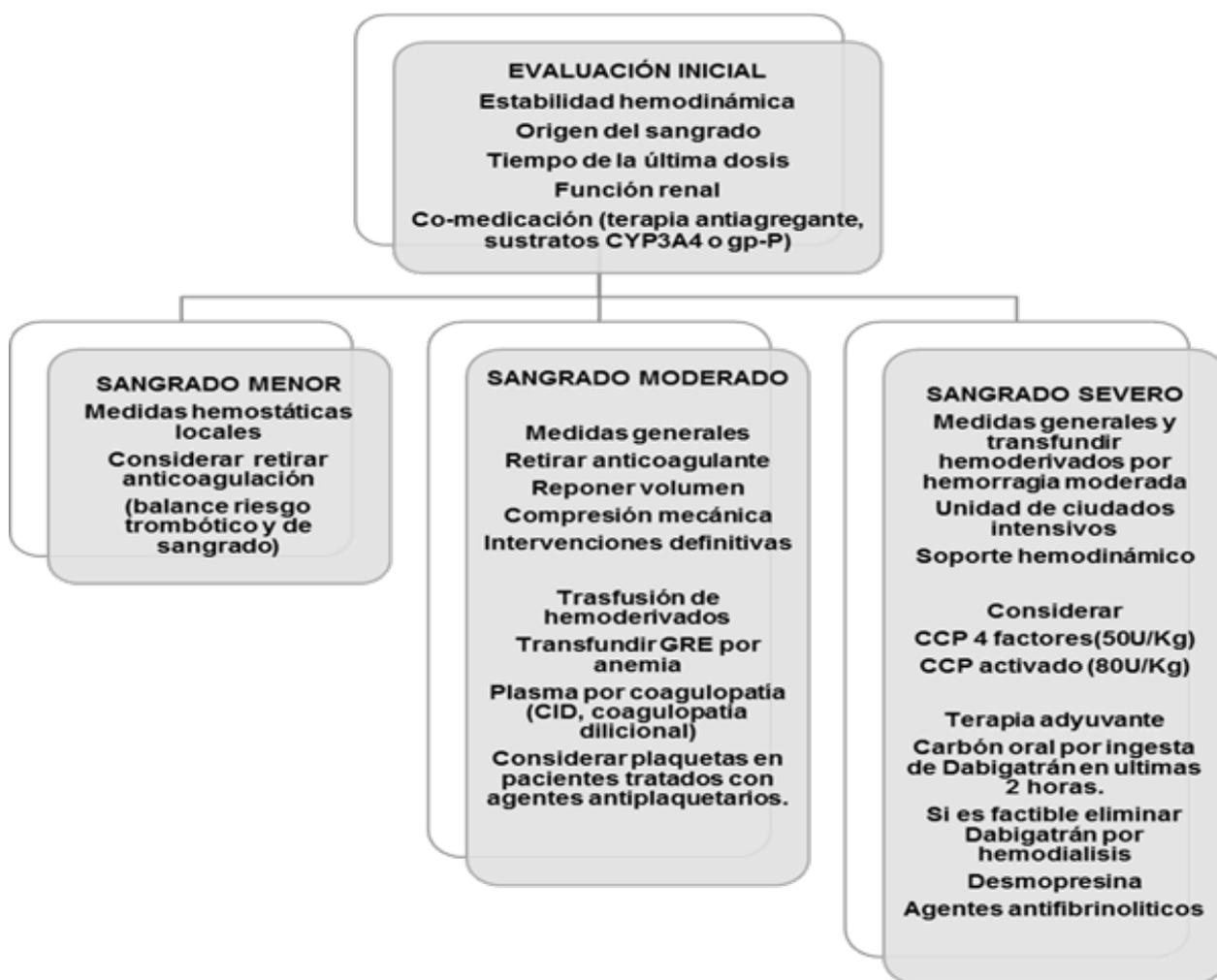
La dosis recomendada: CCP 50 UI/Kg, CCPa 80 UI/Kg máximo 200 UI por/kg.

- EL factor VII recombinante (rFVIIa Novoseven<sup>®</sup> 90 mg/Kg), se considera opción de segunda línea, ya que algunos estudios no ha mostrado beneficios.
- El plasma fresco congelado (PFC) tiene una concentración baja de factores en comparación con CCP, por lo que su uso es limitado en estos pacientes, sin embargo se recomienda en caso de sangrado masivo asociado a coagulopatía (46).

Los antidotos que hasta la fecha han surgido son: idarucizumab, andexanet alfa y ciraparantag, cuyo

efecto se basa en la inhibición directa de la actividad anticoagulante sin incremento significativo del riesgo de trombosis. Actualmente el único que ha sido aprobado es el idarucizumab los otros 2 se encuentran en última fase de investigación.(47)

- Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>). Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán con una afinidad de más de 350 veces a la observada con la trombina, consiguiendo neutralizar su efecto. El estudio REVERSE-AD demostró que una infusión de 5 g de este agente divididas en 2 dosis separadas cada 15 min, revirtió completamente la anticoagulación en más del 90 % de los pacientes mediante la normalización de TTD y TCE.



**Figura 2. Manejo del sangrado con DOACs**  
Fuente: Adaptada Cuker et al. (41)

- Andexanet alfa. Proteína recombinante modificada del FXa humano catalíticamente inactiva, que se une con alta afinidad, a los inhibidores del factor Xa compitiendo por este receptor con el factor Xa endógeno.
- Ciraparantag. Es un péptido sintético, que se une específicamente a las heparinas e inhibidores directos del factor Xa y la trombina, a través de enlaces hidrogeno e interacciones no covalentes, con el fin de bloquear su actividad.

### CONCLUSIONES

Los DOACs han sido aprobados en muchos países, incluido Colombia para el manejo y prevención la tromboembolia en situaciones específicas, demostrando no inferioridad a warfarina y en algunos casos superioridad, así como un mejor perfil de seguridad dado la reducción del riesgo en HIC. No ameritan monitorización continua por su estable perfil farmacocinético, pero no es posible realizarla, fácilmente en casos concretos cuando se necesita. De las pruebas rutinarias la mejor para evaluar dabigatrán es el TTPA y el TP es la mejor para evaluar rivaroxabán y edoxabán, aunque este último no está disponible en Colombia. La sensibilidad de esta prueba para apixabán es muy reducida por lo que no debe emplearse.

La limitación con los ensayos de coagulación es la poca estandarización en cuanto a reactivos utilizados, lo que puede producir mucha variabilidad en los resultados, razón por la cual se recomienda, que los laboratorios realicen estudios de dosis-respuesta, empleando métodos de calibración para definir la sensibilidad de sus pruebas a cada uno de los DOACs.

En caso de sangrado menor o moderado, se recomienda retiro del fármaco, medidas de soporte y

hemostáticas locales. Frente una hemorragia mayor, aunque la evidencia es escasa, la alternativa, es utilizar agentes de reversión inespecíficos (CCP, CCPa, factor rFVIIa), ya que no hay antídotos disponibles, aunque el idarucizumab ya fue aprobado pero no se encuentra en Colombia.

Definitivamente estos fármacos antitrombóticos, son una opción muy atractiva, sin desconocer que aún se debe continuar trabajando en implementar pruebas diagnósticas y antídotos que sean accesibles a toda la población.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin BJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease And Stroke. Statistics—2014 Update A Report From The American Heart Association. *Circulation*. 2014; (129): 399-410.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna Wp, et al. Secular Trends In Incidence Of Atrial Fibrillation In Olmsted County, Minnesota, 1980 To 2000, And Implications On The Projections For Future Prevalence. *Circulation*. 2006; 114:119–25
3. Ezekowitz MD, Falk RH. The Increasing Need For Anticoagulant Therapy To Prevent Stroke In Patients With Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79:904–13.
4. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence Of Atrial Fibrillation And Eligibility For Anticoagulants In The Community. *Lancet*. 1998; 352:1167–71.
5. Marín F, Sánchez P, Cortina JM, García JA, Jiménez D, Lecumberri R, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68 (1): 10-16.

6. Stein PD, Matta F. Acute Pulmonary Embolism. *Curr Prob Cardiol* 2010; 35:314–76.
7. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. *Direct Oral Anticoagulants: A Guide For Daily Practice*. Medical Intelligence. 2016; 146:W14286.
8. Weitz Ji, Eikelboom Jw, Samama Mm; American College Of Chestphysicians. *New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy And Prevention Of Thrombosis*, 9th Ed: American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2): 120s-151s
9. Gómez A, Lecumberri R. Antidotes For The New Oral Anticoagulants: Reality And Expectations. *Medicina Clínica (Barc)*. 2016.
10. García F, Dalmau B. La medicina actual ante los anticoagulantes de nueva generación. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(10):438–440.
11. Marfil LJ. Fisiología de la Coagulación I. Función Plaquetaria. En: José Carlos Jaime Pérez, David Gómez Almaguer. *Hematología La Sangre y SUS Enfermedades*. Segunda Edición. México, D.F. Mcgraw-Hill; 2009; 137-143.
12. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann, Goodman G. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéuticas* 12ed. México: Interamericana Mcgraw-Hill Interamericana Editores 2012: 30:857-866
13. TadrosR, ShakibS. Warfarin--Indications, Risks and Drug Interactions. *Aust Famphysician*. [En Línea] 2010 Jul [Consultado Set 2012]; 39(7): 476-9. Disponible En: [Http://Www.Racgp.Org.Au/Afp/201007/201007tadros\\_Warfarin.Pdf](http://www.Racgp.Org.Au/Afp/201007/201007tadros_Warfarin.Pdf)
14. Flórez J, Sedano M.C. *Farmacología De La Hemostasia, La Coagulación Y La Fibrinólisis*. En: Florez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3a Ed. Barcelona: Masson S.A.; 1997. Cap. 46: 794-803.
15. García F, Dalmau B. La Medicina actual ante los Anticoagulantes de Nueva Generación. *Medicina Clínica. Med Clin (Barc)*. 2012; 138(10):438–440.
16. Yurgakya J, Rodríguez F. Warfarina: Uso Contemporáneo. *Revista Med*. 2009; 17 (1): 107-115.
17. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran Etxilate--A Novel, Reversible, Oral Direct Thrombin Inhibitor: Interpretation of Coagulation Assays and Reversal of Anticoagulant Activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
18. Mateo J. Nuevos Anticoagulantes Orales y su Papel en la Práctica Clínica. *Revista Española Cardiología Supl*. 2013; 13(C):33-41.
19. Escolar E, García J, López MF, Roldán V. *Guía Sobre Los Nuevos Anticoagulantes Orales*. Sociedad Española De Hematología Y Hemoterapia / Sociedad Española De Trombosis Y Hemostasia. 2012.
20. Prom R, Spinler Sa: The Role Of Apixaban For Venous And Arterial Thromboembolic Disease. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10):1262-1283.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. For The RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran Versus Warfarin In Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-51.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. For the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, For the

- ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
24. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. For The AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806.
  25. Camm A, Gregory Y.H. Lip. Raffaele De Caterina. Savelieva. Dan Atar. Stefan H. Hohnloser, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(1):54. e1-e24.
  26. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt D, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19.
  27. Eriksson BI. Dahl OE. Huo MH. Kurth AA. Hantel S. Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105(4): 721-9.
  28. Lassen R, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010; 375: p807–815.
  29. Eriksson B, Borris L, Friedman R, Haas S, Huisman M, Kakkar A, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. RECORD1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775.
  30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.
  31. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. et al. Einstein Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-510.
  32. Lozano FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología.* 2012; 64(5):212---217.
  33. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-129.
  34. Agnelli G, Harry R, Bulle D, Cohen A. Curto M, Gallus A. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
  35. Giuseppe Lippi J, Favaloro J. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(2): 185–197.
  36. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacol* 2010; 49:259-268.
  37. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al: Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran. etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: pp. 985-997.
  38. Jones S.D., Eaddy N.S., Chan G.T. Dabigatran: laboratory monitoring. *Pathology* 2012; 44: pp. 578-580

39. Zafar M, Vorchheimer D, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno P, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost.* 2007 Oct; 98(4):883-8
40. Arribalzaga K, Asenjo S, Pérez C, Llamas P, Oña F, Rodríguez AM, et al. Guía de uso de rivaroxabán (Xarelto®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Diciembre 2012.
41. Cuker A, Siegal D, Crowther M, García D. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 64: 1128–1139.
42. Ortiz G, Ariza F, Trujillo G, Bejarano A, Gutiérrez JM, Gálvese K, et al. Manejo del sangrado y la coagulación en la práctica clínica. Evaluación de la evidencia y recomendaciones mediante estrategia GRADE. Primera reunión de expertos. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2016.
43. Chai-Adisaksopha C, Hillis T, Isayama W, Lim A, Iorio M, Crowther. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13: pages 2012–2020.
44. Temboury F, Buforn M, Cabrera-Bueno F. New oral anticoagulants: Management bleeding complications. *CardiCore.* 2014; 49(3):102–104
45. Labrador J, González-Porras R. ¿Qué hacer ante una complicación hemorrágica en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales? *Angiología.* 2015; 67(2):118-124.
46. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Liembruno G, Franchini M. How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood Transfus.* 2016; 0180-15.
47. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011; 42: 3594.
48. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124:1573