

Agentes antitrombóticos en Terapia Intensiva: manejo práctico de los nuevos anticoagulantes orales directos

JOSÉ M. CERESETTO,* FEDERICO BOTTARO,** JORGE UBALDINI#

* Servicio de Hematología

** Servicio de Clínica Médica

Servicio de Cardiología

Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dr José M Ceresetto

jceresetto@intramed.net.ar

Dr. Jorge Ubaldini

ubaldinij@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Anticoagulación oral
- Nuevos fármacos
- Anticoagulantes orales directos

Resumen

Los nuevos anticoagulantes orales compiten actualmente, con alguna ventaja, con la terapéutica tradicional en la prevención de la cardioembolia en fibrilación auricular, y en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Estudios recientes han demostrado una eficacia equivalente a la de los antagonistas de la vitamina K, con un mejor perfil de seguridad. Además, superan algunos inconvenientes de estos antagonistas, como la necesidad de ajuste de dosis y el monitoreo frecuente de la RIN, las múltiples interacciones farmacológicas y los cuidados con la dieta. Pero con los nuevos agentes debemos ser cautos, porque el riesgo de sangrado puede aumentar significativamente en ciertos grupos de pacientes con insuficiencia renal, añosos o muy frágiles. Aunque se emplean usualmente en dosis fijas, en casos especiales (peso <50 kg, edad avanzada, disfunción renal, alto riesgo de sangrado), esta dosis se debe modificar. Si bien, en la práctica clínica, no es necesario hacer pruebas de monitoreo de la coagulación, no contamos con pruebas adecuadas para evaluar su eficacia clínica y tampoco tenemos hoy, en nuestro medio, un antídoto eficaz en caso de sangrado importante. Sin embargo, se están realizando estudios con nuevas pruebas de hemostasia que pueden ayudarnos a interpretar el nivel de anticoagulación en estos pacientes y ya se han desarrollado antídotos para algunos de los anticoagulantes de acción directa que pronto estarán disponibles en nuestro medio.

Key words

- Oral anticoagulation
- New anticoagulant drugs
- Direct oral anticoagulants

Abstract

New oral anticoagulants represent an interesting alternative to traditional therapy for the prevention of stroke in atrial fibrillation, and the thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease. Several studies demonstrated equivalent efficacy to that of vitamin K antagonists with a more favourable safety profile. New oral anticoagulants overcome some of the main problems of these antagonists: the need of tailoring dosing, frequent interactions with other drugs and diet. But physicians have to keep in mind that new oral anticoagulants are not absolutely free of complications, and must be cautious with patients at high risk of bleeding. Also in special cases (<50 kg, advanced age, renal impairment) the usual dose must be adapted. At present there are not specific tests to evaluate the effect of these new anticoagulants, although it is usually not necessary to do any coagulation test in clinical practice. Another concern regarding new oral anticoagulants is the absence of specific antidotes, although specific antidotes are under clinical investigation and are soon going to be available in our country.

Introducción

Cada vez es más frecuente atender a pacientes que requieren de los anticoagulantes orales directos (AOD) en el área de Cuidados Críticos. Algunos de ellos ya están recibiendo estos fármacos por patologías preexistentes, otros los deben recibir por su enfermedad actual. En otros casos, la situación clínica del paciente requerirá modificar o suspender transitoriamente el tratamiento anticoagulante que estaba recibiendo con un AOD. Este artículo tiene como objetivo dar pautas para el manejo práctico de estas situaciones, y revisar las indicaciones y contraindicaciones de los nuevos anticoagulantes. Muchas de estas recomendaciones solo son opinión de expertos y consensos, sin una evidencia adecuada, dado que aún no se cuenta con estudios para resolver todos los interrogantes.

Una de las ventajas de los AOD es su efecto más estable y predecible comparado con el de los dicumarínicos o los antagonistas de la vitamina K (AVK). Otras ventajas son que inhiben un único paso en la hemostasia, tienen una amplia ventana terapéutica y un efecto casi inmediato, se utilizan en una dosis fija, no se requiere cuidado con la dieta y tienen escasa interferencia medicamentosa. Todo esto permite evitar los controles mensuales de coagulación. Sus desventajas son que, al no necesitar el control con pruebas de hemostasia, existe un riesgo potencial de una mala adherencia al tratamiento; por el momento, no tienen antídoto y su precio es sensiblemente superior al de los AVK (Tabla 1).^{1,2}

Existe un nuevo escenario en la práctica del tratamiento anticoagulante que generará un cambio de paradigmas en el manejo del paciente y donde se plantearán situaciones de incertidumbre para los médicos. Si bien ninguno de los nuevos AOD requiere de

monitorización periódica de la coagulación, estos pacientes, de todas formas, están anticoagulados. Todos los agentes antitrombóticos tienen un factor de riesgo en común: “el sangrado”. Este concepto muchas veces escapa al paciente e incluso al médico poco prevenido y requiere de toda nuestra atención para que los pacientes de la “vida real” se comporten tan adecuadamente como los de los estudios clínicos prospectivos.³

Inhibidores orales del Factor Xa

Bloquean al factor X activado cuando está libre o al formar parte del complejo tenasa y, por lo tanto, actúan en una etapa más temprana de la hemostasia. Hay diversos agentes que se han desarrollado para su uso clínico: apixabán, rivaroxabán, edoxabán (aún no disponible en la Argentina) y betrixabán (en etapa de investigación).^{4,5}

Apixabán: Aprobado, en nuestro país, para la profilaxis de la flebotrombosis en la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y para prevenir una embolia sistémica en la fibrilación auricular que no tiene origen valvular. Su efecto es inmediato en sangre y su semivida es de 12 horas. Se emplea en dosis fija, según la patología, pero se ajusta con la edad, el peso y la función renal. Una de sus propiedades es que es el AOD con menor eliminación renal y esto es una ventaja en pacientes ancianos, que podrían acumular los AOD ante el deterioro de su función renal. En fibrilación auricular, se sugiere reducir la dosis de tratamiento a la mitad (2,5 mg, cada 12 h) en pacientes que reúnan dos de las siguientes características: >80 años, peso <60 kg o creatinina >1,5 mg/dl. No se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. Tampoco debe indicarse a pacientes que están recibiendo inhibidores potentes

TABLA 1
Características de los anticoagulantes orales directos

Nombre	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Efecto	Anti-IIa directo	Anti-Xa directo	Anti-Xa directo	Anti-Xa directo
Semivida	12-14 h Ancianos: 16-18 h	6-9 h Ancianos: 14 h	12 h Ancianos: 15 h	9-11 h
Pico de la acción	2 h	2-4 h	2-4 h	2 h
Biodisponibilidad oral	6,5%	80%	50%	60%
Catabolismo	80% renal	33-40% renal 65% no renal	25-27% renal 75% no renal	50% renal
Interferencia con drogas	Gp-P	Gp-P y CYP3A4	Gp-P y CYP3A4	Gp-P y CYP3A4
Sangrado	CFPa o CFP	CFP	CFP	

Gp-P = sistema de la glucoproteína P, CYP3A4 = citocromo hepático P450 3A4, CFPa = concentrado de factores protrombóticos activados, CFP = concentrado de factores protrombóticos.

del CYP3A4 y del sistema de transporte de la glucoproteína P (Gp-P), porque pueden aumentar sensiblemente la concentración plasmática del apixabán. El comprimido de apixabán se puede triturar para administrar el fármaco por sonda nasogástrica.^{4,5}

Rivaroxabán: Comparte las indicaciones aprobadas del apixabán y, además, recientemente se lo ha aprobado para el síndrome coronario agudo. Siempre se debe administrar con los alimentos para mejorar su absorción. Tiene un rápido comienzo de acción y una semivida de 12 horas. Una de sus ventajas es que se administra en una dosis diaria única y esto mejora la adherencia al tratamiento. Se elimina por vía renal, lo que obliga a ajustar la dosis según el *clearance* de creatinina (ClCr), que siempre debe calcularse antes del tratamiento. No está recomendado para pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (ClCr <30 ml/min). Al igual que el apixabán tampoco se recomienda para pacientes que están recibiendo inhibidores del sistema Gp-P o que interfieran con el citocromo hepático CYP3A4. Su excipiente contiene lactosa, por lo que no se debe indicar a pacientes con intolerancia a la lactosa. El comprimido puede triturarse para administrar el fármaco por sonda nasogástrica. Aún no tiene antídoto.⁴⁻⁶

Inhibidores orales de la trombina

Actúan inhibiendo directamente a la trombina, la vía final común de la formación del trombo, evitando que esta fracture la molécula de fibrinógeno, transformándolo en fibrina.

Dabigatrán etexilato: Tiene una biodisponibilidad del 6%. Su máximo efecto se alcanza a las 2-3 horas de ingerir el profármaco, que se convierte en el fármaco activo dabigatrán por múltiples esterasas del plasma. Su semivida es de 12 a 17 horas, según la función renal. Al igual que con todos los AOD no

es necesario el control regular de la anticoagulación como ocurre con los AVK. Se elimina principalmente por vía renal (80%) sin ser metabolizado; por lo tanto, no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis no se ajusta por peso, pero varía según la indicación, la edad y especialmente la función renal del paciente. Siempre debe calcularse el ClCr antes de administrar dabigatrán y si es <50 ml/min, controlar la función renal cada tres meses para definir si se mantiene la misma dosis del AOD o si se cambia por otro agente. Tiene menos interacciones farmacológicas que los dicumarínicos y los otros AOD, pues no es metabolizado por isoenzimas del citocromo P450 hepático. Se recomienda conservar las cápsulas en el envase original hasta su uso, a fin de evitar la desnaturalización de la droga. Las cápsulas no generan malestar gástrico ni dispepsia si se ingieren con abundante agua o con alimentos. Es importante que las cápsulas sean ingeridas enteras, no se deben masticar, romper o abrir, ya que esto podría alterar la biodisponibilidad y la exposición a la droga. No se puede administrar a pacientes que requieren una sonda nasogástrica para alimentarse. Actualmente se dispone de un antídoto para neutralizar su efecto.⁴⁻⁶

Contraindicaciones para la anticoagulación con AOD^{3,6}

1. Insuficiencia renal grave/hemodiálisis
2. Hepatopatía grave asociada a coagulopatía (Child Pugh B o C) o hepatograma basal alterado (TGO x 2 el valor basal normal y bilirrubina >1,5 veces el valor normal)
3. Reemplazo valvular mecánico
4. Embarazo/lactancia
5. Paciente <18 años

6. Necesidad de medicamentos con interacción importante que actúen sobre el sistema de transporte de la Gp-P o que interfieran con el citocromo hepático CYP3A4, como ritonavir, antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), rifampicina, tacrolimus, ciclosporina
7. Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante o fibrinolítico
8. Mala adherencia al tratamiento anticoagulante o falta de supervisión si el paciente no comprende los riesgos (deterioro cognitivo, alcoholismo)
9. Hemorragia activa significativa, coagulopatía clínicamente relevante o plaquetopenia ($<100.000/\text{mm}^3$)
10. Alergia a la droga o a sus excipientes
11. Paciente inestable hemodinámicamente o con muy alto riesgo de sangrado (algunas de estas circunstancias pueden no ser una contraindicación absoluta de anticoagulación y deben valorarse individualmente los riesgos y beneficios del tratamiento). Se considera paciente con muy alto riesgo de sangrado si presenta: úlcera gastrointestinal activa, neoplasia con alto riesgo de sangrado (metástasis en el sistema nervioso central), lesión o trauma espinal o cerebral reciente, politraumatismo, antecedente de sangrado clínicamente relevante o cerebral reciente, vórices esofágicas, malformación arteriovenosa o aneurisma en el sistema nervioso central, cirugía espinal u ocular reciente, derrame pericárdico, endocarditis infecciosa, hipertensión arterial no controlada, anestesia neuroaxial programada.

Manejo práctico de los nuevos AOD

1. Inicio del tratamiento anticoagulante con los AOD (Tabla 2): A diferencia de los clásicos AVK, el efecto anticoagulante de los AOD es inmediato, por lo que su riesgo de sangrado también lo será. Esto se aplica especialmente a pacientes con alto riesgo hemorrágico de la Unidad de Cuidados Críticos, como politraumatizados, en posoperatorio inmediato de una cirugía mayor o ante un accidente cerebrovascular cardioembólico con riesgo de transformación hemorrágica. Los AOD sólo estarán aprobados para el posoperatorio inmediato de una artroplastia de cadera o rodilla, pero con la dosis ajustada de profilaxis antitrombótica. En otros casos, será preferible iniciar el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en dosis baja o intermedia, o con heparina no fraccionada y, eventualmente cuando el paciente se encuentra estable, comenzar con los AOD.^{6,7} Se debe interrogar al paciente sobre antecedentes de sangrado digestivo alto o bajo, especialmente para el dabigatrán y el rivaroxabán, ya que se han asociado a mayor hemorragia gastrointestinal en pa-

cientes con fibrilación auricular.⁷⁻⁹ Siempre se debe contar con análisis de laboratorio antes de administrar los AOD, que deben incluir hemograma con plaquetas, creatinina, hepatograma, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Cualquier trastorno basal en la hemostasia, como un recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ o tiempo de Quick/TTPa alterados, debe hacer replantear la conducta y consultar con el hematólogo. Los pacientes con hepatopatía moderada o grave tampoco pueden recibir AOD. Es muy importante calcular el ClCr antes de comenzar el tratamiento, ya que las dosis del dabigatrán y rivaroxabán se ajustan con falla renal moderada (ClCr <50 ml/min), algo muy frecuente en la Terapia Intensiva.⁶ El AOD con menor eliminación renal es el apixabán, pero todos están contraindicados en caso de insuficiencia renal grave o hemodiálisis. Tanto el paciente como su familia deben ser instruidos sobre el inicio del tratamiento anticoagulante con AOD, sus riesgos y las eventuales complicaciones como cualquier otro paciente anticoagulado. Si es posible, se les debe entregar un instructivo con recomendaciones generales sobre la anticoagulación.¹⁰

Los pacientes anticoagulados con AOD deben controlarse con regularidad. Se ha sugerido que la primera consulta sea al mes de iniciar el tratamiento y las posteriores se hagan cada 3-6 meses. Se debe evaluar el cumplimiento del tratamiento, si han ocurrido episodios tromboticos o de sangrado, el uso de medicamentos concomitantes y hacer un control de laboratorio general (hemograma, función hepática y renal) al menos una vez al año.^{6,9}

2. Paso de AOD a otros fármacos anticoagulantes, y viceversa: Los pacientes tratados con un anticoagulante parenteral subcutáneo (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux) deben recibir la primera dosis de los AOD dentro de las dos horas previas al horario en que hubiera sido administrada la dosis subsiguiente del anticoagulante parenteral.^{3,6}

Cuando se rota de heparina no fraccionada en infusión intravenosa continua, la primera dosis del AOD debe administrarse en el momento de suspender la heparina no fraccionada. Para iniciar el tratamiento anticoagulante con heparina se debe esperar 12 horas desde la última dosis de dabigatrán y apixabán, y 24 horas en caso de rivaroxabán.^{3,6}

En pacientes tratados con AVK (acenocumarol, warfarina), los AOD deben comenzar cuando la RIN es <2 . Esto habitualmente ocurre a las 48 horas de suspender la warfarina y a las 24 horas de suspender el acenocumarol. La rotación de un AOD a un AVK requiere la administración simul-

TABLA 2
Dosis de los anticoagulantes orales directos en indicaciones aprobadas para uso clínico

Dosis	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
En fibrilación auricular	150 mg c/12 h Considerar dabigatrán AJUSTADO 110 mg c/12 h - ClCr 30-50 ml/min - >75-80 años - <50 kg - Medicación Gp-P - Mayor riesgo de sangrado, como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroides, antecedente de sangrado importante - Puntaje HASBLED ≥ 3	20 mg 1 vez/día Considerar rivaroxabán AJUSTADO 15 mg/día - ClCr 30-50 ml/min - >75-80 años - <50 kg - Medicación Gp-P y CYP3A4 - Mayor riesgo de sangrado, como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroides, antecedente de sangrado importante - Puntaje HASBLED ≥ 3	5 mg c/12 h Considerar apixabán AJUSTADO 2,5 mg c/12 h - ≥ 80 años, <60 kg, creatinina >1,5 mg/ml (2 de 3) - Medicación Gp-P y CYP3A4 - Mayor riesgo de sangrado, como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroides, antecedente de sangrado importante - Puntaje HASBLED ≥ 3
En enfermedad tromboembólica venosa	Heparina de bajo peso molecular x 7 días Enoxaparina 1 mg/kg c/12 h (o similar) Luego, dabigatrán 150 mg c/12 h	No se necesita heparina de bajo peso molecular Rivaroxabán 15 mg c/12 h x 3 SEMANAS Luego, rivaroxabán 20 mg 1 vez/día	No se necesita heparina de bajo peso molecular Apixabán 10 mg c/12 h x 1 SEMANA Luego, apixabán 5 mg c/12 h Luego de 3-6 meses, se puede indicar 2,5 mg c/12 h si: - ≥ 80 años, <60 kg, creatinina >1,5 mg/dl (2 de 3) - Medicación Gp-P y CYP3A4 - Alto riesgo de sangrado
En reemplazo total de cadera y de rodilla	1 ^{ra} . dosis 50% de dosis a las 4 h de la cirugía (110 mg) Luego 220 mg/día 1 vez/día x 15 días en reemplazo total de rodilla x 30 días en reemplazo total de cadera - Dabigatrán AJUSTADO - 1 ^{ra} . dosis (50%) 75 mg única vez - Luego 150 mg /día 1 vez x día Si ClCr 30-50 ml/min, edad >75 años, peso <50 kg o uso de amiodarona, quinidina o verapamilo	1 ^{ra} . dosis a las 8 h de la cirugía 10 mg 1 vez/día x 15 días en reemplazo total de rodilla x 30 días en reemplazo total de cadera	1 ^{ra} . dosis a las 24 h de la cirugía 2,5 mg c/12 h x 15 días en reemplazo total de rodilla x 30 días en reemplazo total de cadera

ClCr = *clearance* de creatinina, Gp-P = sistema de la glucoproteína P, CYP3A4 = citocromo hepático P450 3A4.

tánea de ambos agentes hasta alcanzar una RIN terapéutica >2, debido al lento inicio de acción de los AVK. Para pacientes con función renal normal se sugiere suspender el AOD entre 3 y 4 días luego del comienzo simultáneo con el AVK. Si el ClCr es de 30-50 ml/min, se debe suspender el AOD antes, 2-3 días luego de comenzar con el AVK. Solo monitorear la RIN en el valle del efecto de los AOD y, luego, a las 24 horas de suspendidos, ya que los AOD interfieren con el valor de la RIN, especialmente el rivaroxabán y apixabán.^{3,6,7}

3. Paciente con sangrado bajo tratamiento con los nuevos AOD: En los casos de sangrado leve, la suspensión transitoria del anticoagulante o el

retraso en el horario de la próxima toma es una acción suficiente para resolver el problema. Ante un episodio de sangrado grave o clínicamente significativo, la conducta por seguir no debe ser diferente de la usada en un paciente con sangrado por cualquier fármaco anticoagulante.^{10,11}

- Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con el nuevo anticoagulante y registrar la dosis y la hora de la última ingesta de la droga, si transcurrieron <4 horas de la toma del AOD, administrar carbón activado que reduce su absorción en el tubo digestivo.
- Sostén hemodinámico de acuerdo con la pérdida de sangre (manejo del sangrado crítico).

- Solicitar urgente un hemograma con recuento de plaquetas, estudio de coagulación basal con TP, TTPa. Además, deben evaluarse las funciones hepática y renal, y notificar al hematólogo.
- Implementar medidas de compresión directa sobre el sitio de sangrado. En caso de hemorragia digestiva, se debe intentar detener el sangrado de urgencia por vía endoscópica. Puede ser necesaria la participación de un equipo de radiología intervencionista.¹¹
- El uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados **NO** corrige el sangrado producido por los AOD, al igual que la protamina o la vitamina K. Por lo tanto, el empleo de plasma fresco congelado solo se considera como parte del soporte hemodinámico en el paciente con sangrado exanguinante.¹¹
- En el caso del dabigatrán,¹² forzar la diuresis, ya que se elimina principalmente por vía renal. El dabigatrán tiene escasa unión a proteínas plasmáticas (35%), por lo que es el único AOD dializable. Luego de una hemodiálisis de 3 o 4 horas, se reduce el nivel plasmático del dabigatrán hasta un 60%, si bien este procedimiento será difícil de implementar en un paciente con hemorragia crítica.^{3,6,11,12}
- Uso de concentrados de factores protrombínicos.¹³ Son concentrados de factores de coagulación (II, IX y X con FVII o sin él) derivados del plasma humano. La dosis sugerida es de entre 25 y 50 U/kg, que puede repetirse según la respuesta clínica hasta una o dos veces. No hay estudios clínicos adecuados que avalen el uso de estos concentrados en pacientes con sangrado secundario a cualquiera de los AOD; sin embargo, en diferentes modelos animales en los que se indujo sangrado, este se redujo con concentrados de factores protrombínicos. El uso de estos productos debe considerarse en situaciones de sangrado que amenaza la vida, de acuerdo con la disponibilidad y la experiencia del centro tratante.^{3,6,12,13}
Los concentrados de factores protrombínicos activados se comportan como factores que puentean diversas etapas de la coagulación. En modelos animales, parecen ser la mejor alternativa para el manejo del sangrado con dabigatrán, pero no hay datos suficientes sobre su eficacia en humanos y, habitualmente, no se encuentran disponibles en la Terapia Intensiva. La dosis de concentrados de factores protrombínicos activados sugerida es de 50 U/kg hasta un máximo de 200 U/kg/día.^{6,12,13}
- Factor VII activado recombinante (dosis 90 µg/kg): Para uso en sangrado con los nuevos anticoagulantes, solo se recomienda como última alternativa en pacientes con sangrado crítico y

sin respuesta a concentrados de factores protrombínicos. En los estudios con animales, ha sido el menos consistente de los agentes evaluados, su costo es muy elevado y su semivida es de apenas 3 horas.

- Otros agentes procoagulantes, como el ácido tranexámico (15-30 mg/kg por vía intravenosa) o la desmopresina, pueden considerarse como terapia adyuvante ante sangrados mayores y menores asociados a los AOD.³

Antídoto de los AOD: En la actualidad, se encuentran en desarrollo diversos antídotos para revertir el efecto de los nuevos agentes. Algunos de ellos, como el idarucizumab, ya están aprobados para la venta. Serán la primera elección de tratamiento en pacientes con sangrado que pone en riesgo la vida o ante una cirugía de urgencia que requiera normalizar la hemostasia. Posiblemente estos antídotos específicos de los AOD solo se encuentren en centros especiales e, inicialmente, su acceso no será fácil en muchas de las emergencias por sangrado.

- a. Idarucizumab (Praxbind®) solo útil para el dabigatrán. Se trata de un anticuerpo monoclonal específico, los estudios en pacientes con sangrado crítico o cirugía de urgencia ya han concluido, y está aprobado su uso. Está disponible en Europa y los Estados Unidos. La dosis es de 5 g por vía intravenosa en bolo (2 frascos de 2,5 g cada uno) y revierte por completo, en minutos, el efecto del dabigatrán en sangre, normalizando las pruebas de coagulación. No se han observado complicaciones ni autoanticuerpos en los ensayos clínicos. Se puede reiniciar el tratamiento con dabigatrán a las 24 horas del uso del antídoto, ya que no tiene efecto residual.¹⁴
 - b. Andexanet (para los otros agentes anti-Xa). Se trata de un factor X alterado recombinante, que está en etapa menos avanzada de desarrollo. Cada uno de los agentes anti-Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán) tiene una dosis individual que se administra en forma de bolo intravenoso más goteo continuo por 2 horas. Aún no está aprobada su comercialización.
4. **¿Cómo se puede medir el efecto de los nuevos anticoagulantes en sangre?** (Tabla 3). Habitualmente no es necesario controlar el efecto anticoagulante en los pacientes que reciben AOD, pero existen determinadas situaciones en las que puede ser útil contar con información puntual sobre la hemostasia: a) para comprobar la adherencia al tratamiento anticoagulante o si el paciente toma una dosis mayor que la recomendada, b) para facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas, c) para pla-

TABLA 3
Interpretación de las pruebas de coagulación con los anticoagulantes orales directos

Estudio de hemostasia	Dabigatrán 150 mg c/12 h	Rivaroxabán 20 mg/día	Apixabán 5 mg c/12 h
Tiempo de protrombina *	No	Pico: 14-20 seg Valle: normal	No
RIN	No	No	No
TTPa	Pico: x 1,5-2 normal (40-75 seg)	Pico 35-45 seg	No
Tiempo de trombina	>100 seg Si es normal, descarta la droga	No	No
Tiempo de trombina "diluido"	Pico: 180 ng/ml Valle: 90 ng/ml	No	No
Anti-Xa (reactivo de HBPM)	No	Si es "cero" lo descarta	Si es "cero" lo descarta
Anti-Xa con calibradores y controles "específicos"	No	Sí Pico: 270 ng/ml Valle: 20 ng/ml	Sí Pico: 130 ng/ml Valle: 50 ng/ml
Nivel seguro de anticoagulantes orales directos	TT normal TTPa pico <1,5 el normal	Anti-Xa cero	Anti-Xa cero
Nivel excesivo de anticoagulantes orales directos	TTPa valle >2,5 veces el normal TT diluido valle >200 ng/ml	Anti-Xa específico >200 ng/ml en el valle	Anti-Xa específico >200 ng/ml en el valle

TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, HBPM = heparina de bajo peso molecular, TT = tiempo de protrombina.

nificar una intervención quirúrgica con seguridad, d) para determinar si existen interacciones medicamentosas o exceso de la droga en sangre, por un deterioro inesperado de la función hepática o renal.¹⁵⁻¹⁷

Estos fármacos producen modificaciones en distintas pruebas bioquímicas de coagulación según el período de tiempo que transcurre desde la ingesta del medicamento, ya sea si se mide en el pico (a las 2 horas) o en el valle (a las 12 o 24 horas).¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, hoy todavía no disponemos de pruebas sensibles y específicas para evaluar el efecto anticoagulante de los AOD, como sí ocurre con los otros anticoagulantes clásicos y las pruebas habituales de hemostasia no son útiles para predecir complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

Los AOD interfieren con las pruebas de trombofilia. Por lo tanto, se debe esperar que el paciente suspenda el tratamiento con el AOD para solicitar estos estudios.

Por ejemplo, el estudio del inhibidor lúpico puede dar resultados falsamente positivos con todos los AOD y en presencia de dabigatrán y rivaroxabán resultarán falsamente elevados el ensayo de proteína C coagulante y la resistencia a la proteína C adquirida.¹⁷

5. ¿Cómo se deben suspender los AOD antes de un procedimiento invasivo? La duración de la suspensión depende de: 1) la función renal

(siempre calcular el ClCr antes de una cirugía), 2) el riesgo de sangrado del procedimiento, 3) el riesgo de trombosis inherente a la enfermedad de base. Antes de la intervención, se debe considerar el balance entre el riesgo trombótico basal y el riesgo de sangrado por la cirugía en cada caso particular. El resultado de este balance será el período de tiempo que el paciente permanecerá sin su tratamiento antitrombótico habitual.¹⁸ Se recomienda siempre contar con las pruebas basales de coagulación normales, pero aún con un TP y un TTPa normales, el paciente puede igualmente permanecer anticoagulado con los nuevos agentes directos. No se necesita terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular, pero es clave conocer la función renal antes del procedimiento, porque estos fármacos son bioacumulables.

Procedimientos considerados de alto riesgo hemorrágico: cirugía cardiovascular central, cirugía vascular periférica, aneurisma aórtico, neurocirugía, cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores, cirugía plástica reconstructiva, cirugía mayor oncológica, cirugía de próstata o de vejiga, cirugía de cámara posterior del ojo, pólipo de colon, cirugía mayor de cuello, cirugía de tórax, biopsia renal o hepática.^{3,18}

Patologías con muy alto riesgo trombótico: episodio tromboembólico venoso o arterial agudo (en los últimos tres meses), reemplazo valvular mecánico

mitral y fibrilación auricular no valvular con puntaje de CHADS2 de 4-6 o con accidente cerebrovascular previo.

Todos los AOD se deben suspender, al menos, una dosis antes de un procedimiento con bajo riesgo de sangrado, como punciones arteriales y venosas no compresibles o cateterismo cardíaco (ventana de 24 horas sin AOD). En procedimientos con riesgo alto de sangrado, a pesar de ser sencillos, como la colocación de un marcapasos o cardiodesfibrilador, la biopsia de próstata, la punción lumbar y la analgesia epidural, los AOD deben suspenderse entre 4 y 5 semividas antes de la cirugía, al igual que los procedimientos de cirugía mayor (Tabla 4). En pacientes con deterioro renal y alto riesgo de sangrado o cirugía en la que es necesaria una hemostasia completamente normal (por ejemplo, una neurocirugía), el anticoagulante debe suspenderse más tiempo para asegurarse de que no quede ningún efecto residual. Además, se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado asociado a condiciones comórbidas (enfermedad cardíaca, hepática, respiratoria) o medicación antiplaquetaria concomitante.¹⁸ Para el dabigatrán, en un procedimiento de alto riesgo de sangrado, se ha calculado una ventana de 3 días de suspensión si el ClCr es >50 ml/min; de 4 días, si es de 30-50 ml/min y superior a 5 días en pacientes con insuficiencia renal grave. Para el apixabán y el rivaroxabán cuando el ClCr es de 30-50 ml/min, la última dosis debe administrarse 48 horas antes de un procedimiento de moderado riesgo y tres días antes de uno de alto riesgo de sangrado.^{18,19}

Si se requiere anestesia neuroaxial con los AOD solo aplicarla si la ventana desde la última dosis del anticoagulante es >4-5 semividas del fármaco (mínimo 48 horas sin medicación con función renal normal). En pacientes que reciben dosis de profilaxis antitrombótica por cirugía ortopédica,

no remover el catéter de analgesia epidural hasta 20 horas de la última dosis del AOD si la función renal es normal y reiniciar la profilaxis después de 4-8 horas de retirado.⁶

En el caso de una cirugía de emergencia en pacientes que reciben AOD, tratar de posponer la cirugía todo lo posible. En este grupo, las pruebas básicas de coagulación pueden ayudar frente a la urgencia. Debe tenerse en cuenta que un TTPa normal no excluye la presencia de actividad residual del dabigatrán. Lo mismo ocurre con el TP para el rivaroxabán, un valor normal no excluye la presencia del fármaco.^{18,19}

Para reiniciar la anticoagulación se debe considerar que los AOD tienen un efecto inmediato en la hemostasia, por lo que hay que ser prudente en pacientes con alto riesgo de sangrado. En procedimientos quirúrgicos con buena hemostasia y bajo riesgo hemorrágico, se podría reiniciar el fármaco a las 6 horas. Sin embargo, en cirugías con alto riesgo de sangrado, es aconsejable comenzar primero una terapia con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular en dosis de profilaxis y solo reiniciar el AOD a las 48-72 horas.

- 6. Manejo de un episodio isquémico cerebral mientras el paciente recibe AOD:**²⁰ A pesar de la mayor eficacia de algunos de los AOD comparada con la de la warfarina para prevenir episodios embólicos cerebrales en fibrilación auricular, el riesgo anual de accidente cerebrovascular isquémico aún existe. Si ocurre un nuevo episodio, en primer lugar, se deben instaurar todas las medidas generales de cuidado según las guías internacionales de manejo de pacientes con accidente cerebrovascular y descartar mediante un estudio por imágenes un sangrado en el sistema nervioso central. El manejo en la emergencia de un nuevo episodio isquémico debe ser individualizado en relación con el riesgo de sangrado, la gravedad

TABLA 4
Ajuste preoperatorio de la dosis según la función renal

Rivaroxabán-Apixabán	Semivida	Riesgo bajo de sangrado (2-3 semividas)	Alto riesgo de sangrado (4-5 semividas)
ClCr >30 ml/min	12 h	24-48 h susp.	2-4 días susp.
ClCr <30 ml/min	>12 h	2 días susp.	4 días susp.
Dabigatrán etexilato			
ClCr >80 ml/min	13 h (11-22)	24 h	2-4 días
ClCr 50-80 ml/min	15 h (12-34)	24 h	3-4 días
ClCr 30-50 ml/min	18 h (13-23)	48 h	4-5 días
ClCr <30 ml/min	27 h (22-35)	2-5 días	>5 días

ClCr = depuración de creatinina.

del accidente cerebrovascular, la mejoría o no del cuadro desde su instauración, el uso de medicación concomitante y las comorbilidades. Los pacientes con síntomas leves o que mejoran rápidamente desde su llegada a la emergencia solo requieren control. Los agentes fibrinolíticos por vía intravenosa están contraindicados en pacientes que reciben cualquier tratamiento anticoagulante (RIN >1,7 con AVK). Existen escasos reportes sobre el uso del activador tisular de plasminógeno en pacientes tratados con los AOD. En aquellos enfermos sin deterioro de la función renal (ClCr >50 ml/min), que no hayan recibido el anticoagulante en las últimas 24-48 horas o que sus pruebas de la coagulación (TP, TTPa o TT, recuento de plaquetas) sean normales, es razonable considerar el uso de fibrinolíticos. Se debe interrogar cuidadosamente al paciente o a su acompañante para documentar la hora exacta de la toma de la última dosis del AOD, ya que el tiempo transcurrido está directamente relacionado con la concentración plasmática del fármaco y su acción anticoagulante. Cuando se disponga del antídoto del dabigatrán, se podría plantear su uso en esta circunstancia, para retirar el anticoagulante, en forma inmediata y así poder aplicar el tratamiento fibrinolítico de urgencia.²¹ El reinicio de la anticoagulación oral con un AOD dependerá de la gravedad del ictus, el riesgo de recidiva y el riesgo hemorrágico del paciente. Se debe considerar, al menos, un período sin anticoagulación según el tipo de accidente cerebrovascular utilizando la regla del 1-3-6-12: esperar 1 día en un ataque isquémico transitorio, 3 días en un accidente cerebrovascular menor sin secuelas, 6

días en un accidente cerebrovascular moderado con secuelas motoras y 12 días en caso de un episodio mayor con secuelas discapacitantes.^{3,6,21}

7. Interferencia medicamentosa con los AOD

(Tabla 5): Una de las ventajas de los AOD sobre los AVK es su bajo potencial de interacción con otros fármacos. Sin embargo, existen ciertos medicamentos que afectan a los AOD y se los debe conocer, sobre todo, aquellos que interfieren con el sistema de transporte de eflujos de la Gp-P y con el citocromo hepático CYP3A4, como ritonavir, antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), rifampicina, tacrolimus y ciclosporina.³⁻⁶

La administración concomitante de AOD y clopidogrel o aspirina aumentó un 50% el riesgo de sufrir un episodio de sangrado mayor, como ocurre con los AVK. No se dispone de evidencia para valorar el riesgo de sangrado en pacientes en triple terapia antitrombótica (aspirina y clopidogrel/presugrel/ticagrelor asociado a alguno de los AOD), pero a la luz del alto riesgo de sangrado por el uso concomitante de dos antiagregantes y AOD en estudios de síndrome coronario agudo, es de esperar que esta población tenga un muy elevado riesgo de sangrado, por lo que no se sugiere, por el momento, su uso concomitante en la dosis habitual de anticoagulación.^{22,23}

8. ¿Cuándo se pueden utilizar los AOD en la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar)? Sin dudas, el paciente que llega a Terapia Intensiva con un tromboembolismo venoso es un enfermo comprometido, posiblemente con

TABLA 5
Interferencia medicamentosa con los anticoagulantes orales directos

Sin ajuste de la dosis	Precaución o ajuste de la dosis
Inhibidores menos potentes de CYP3A4 o Gp-P: diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo Rivaroxabán: claritromicina, eritromicina, fluconazol Apixabán: quinidina	Inductores potentes de Gp-P: azitromicina, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, diltiazem, verapamilo, propafenona, fluconazol Dabigatrán: verapamilo, quinidina, hidróxido de aluminio (antiácido) Antiinflamatorios no esteroides, aspirina, clopidogrel, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
No se recomienda o contraindicado	
Inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 y Gp-P:	
<ul style="list-style-type: none"> - Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) - Inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir, nelfinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir) - Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan (antidepresivo-hipérico) - Para dabigatrán: dronedarona, tacrolimus, ciclosporina 	
Fármacos que alteran la hemostasia:	
Heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, bivalirudina, otros anticoagulantes orales directos, trombolíticos, prasugrel, ticagrelor, antiagregantes inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y antagonistas de la vitamina K	

inestabilidad hemodinámica y con riesgo de muerte; por lo tanto, solo debería considerarse el uso de AOD cuando el paciente esté estabilizado. Se ha demostrado que los AOD son tan eficaces como el tratamiento tradicional con heparina de bajo peso molecular y AVK para tratar la enfermedad tromboembólica venosa. Pero especialmente se ha comprobado que son más seguros, con una reducción del sangrado mayor hasta del 40% comparados con la warfarina. Sin embargo, hay un grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, en quienes todavía no se recomienda el uso de AOD:^{6,24}

1. Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer activo, bajo quimioterapia o diseminado. No hay evidencia de que los AOD sean mejores o más seguros que el tratamiento recomendado con heparina de bajo peso molecular.
2. Paciente inestable hemodinámicamente con requerimiento de trombolíticos.
- 3). Tromboembolismo pulmonar masivo o con gran masa trombótica que requiera monitoreo en Terapia Intensiva o pacientes con enfermedad pulmonar grave, que no toleren un nuevo episodio y donde el uso de fibrinolíticos sea una alternativa probable.
4. Paciente con insuficiencia renal grave (indicación de heparina no fraccionada por vía intravenosa).
5. Paciente con enfermedad tromboembólica venosa muy sintomática y extensa que requiera internación para controlar el dolor. Posiblemente la heparina sódica cumpla todavía un rol en estos casos por la inhibición e inactivación de las plaquetas, por su efecto antiinflamatorio y antiangiogénico, y por su efecto pleiotrópico al inhibir factores de crecimiento.
6. Paciente con necesidad de procedimientos invasivos de urgencia.

Aspectos destacados y Conclusiones

Todos los anticoagulantes pueden favorecer el sangrado y los pacientes con AOD no son una excepción a esta regla. El hecho de que estos medicamentos se puedan indicar en dosis fija y sin necesidad de monitoreo de la coagulación ha generado, en los pacientes y médicos, una falsa sensación de seguridad. La falta de información sobre situaciones especiales en el manejo de los AOD y el desconocimiento de los profesionales de la salud generan mayor incertidumbre sobre el uso correcto de estos nuevos agentes. No contar con pruebas de hemostasia para medir su efecto en sangre también. Aunque en menor medida que los dicumarínicos, los AOD poseen interacciones farmacológicas que pueden modificar su efecto. En los pacientes inter-

nados en el área de Cuidados Críticos, sugerimos mayor cautela con los AOD, porque frecuentemente estos enfermos presentan déficit de la función renal. ¿Cuál será el futuro con estos nuevos agentes anticoagulantes orales? Es muy probable que, en los próximos 10 o 15 años, los AOD reemplacen, en muchos pacientes, a los AVK en el manejo habitual de la anticoagulación. Ya, para entonces, tendrán un antídoto de fácil acceso. También posiblemente contaremos con algún método de monitoreo de la coagulación que nos indique el nivel de estos agentes en sangre. Los AOD tendrán un costo mucho más accesible, por las múltiples drogas que actualmente se están investigando y que ya estarán disponibles. Pero fundamentalmente con los años conseguiremos la tan ansiada experiencia clínica en el mundo real, algo que, por el momento, es una de las limitaciones fundamentales para el uso más generalizado de estos nuevos agentes antitrombóticos.

Bibliografía

1. Bauer K. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and Factor Xa. *J Thromb Hemost* 2011; 9(S): 12-19.
2. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13(C): 33-41.
3. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
4. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37(2): 217-233.
5. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. 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 Suppl): e120S-51S.
6. Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J* 2014; 44(6): 525-536.
7. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-75S.
8. Banerjee A, Lanedeirdre H, Lip G. Benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs no treatment in real world atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-589.
9. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
10. Suryanarayan D, Schulman S. When the rubber meets the road: adherence and persistence with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and old oral anticoagulants in the real world—a problem or a myth? *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(8): 852-859.
11. Liotta EM, Levasseur-Franklin KE, Naidech AM. Reversal of the novel oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 127-133.
12. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate, a novel reversible oral direct thrombin inhibitor: inter-

■ Agentes antitrombóticos en Terapia Intensiva: manejo práctico de los nuevos anticoagulantes orales directos

- pretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2011; 103: 111-127.
13. Erenberg E, Kamphuisen P, Sijpkens MK. Reversal of rivaroxaban and dabigatran with prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo controlled crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.
 14. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121(18): 3554-3562.
 15. Konkle BA. Monitoring target-specific oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1): 329-333.
 16. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 2016; 172(3): 315-336.
 17. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Measurement of non-VKA oral anticoagulants versus classic ones: the appropriate use of hemostasis assays. *Thromb J* 2014; 12: 24.
 18. Douketis J, Spyropoulos A, Spencer F, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2012; 141(Suppl): 326S-350S.
 19. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(6): 399-412.
 20. Alberts MJ, Bersnstein RA, Naccarelli GV, Garcia DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide to clinicians. *Stroke* 2012; 43(1): 271-279.
 21. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost* 2011; 106: 178-179.
 22. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127(5): 634-640.
 23. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34(22): 1670-1680.
 24. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3080.
-