

Antagonistas/tratamiento complementario en hemorragias con NACO: consideraciones

<http://www.medscape.org/roundtable/thrombosis>

Dr. Jeffrey I. Weitz: Hola. Soy Jeff Weitz, profesor de Medicina y Bioquímica en la Universidad McMaster de Hamilton, Ontario (Canadá) y director ejecutivo del Instituto de Investigación sobre Trombosis y Aterosclerosis. Me gustaría darles la bienvenida a este programa, titulado "Fármacos antagonistas frente al tratamiento complementario en las hemorragias relacionadas con los NACO: ¿qué indican los datos?".

En esta reunión del ISTH, en Toronto, me acompaña Mark Crowther, profesor y director del Departamento de Anatomía Patológica y Medicina Molecular de la Universidad McMaster. Bienvenido, Mark.

Dr. Mark A. Crowther: Gracias.

Dr. Weitz: También me acompaña Peter Verhamme, profesor en la Universidad de Lovaina, en Bélgica. Bienvenido, Peter.

Dr. Peter Verhamme: Gracias.

Dr. Weitz: Y Jerrold Levy, profesor de Anestesiología en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte. Bienvenido.

Dr. Jerrold H. Levy: Gracias, Jeff.

Dr. Weitz: En este programa, comenzaremos hablando acerca de los datos más recientes sobre los nuevos fármacos antagonistas para los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) y acerca de las estrategias de abordaje de las hemorragias en pacientes que toman estos medicamentos.

Medscape
EDUCATION

the
heart.org
from WEBMD

Fármacos antagonistas frente al tratamiento complementario en las hemorragias relacionadas con los NACO: ¿qué indican los datos?

Moderador:

Dr. Jeffrey I. Weitz

Profesor de Medicina y Bioquímica
Universidad McMaster
Director ejecutivo del Instituto
Hamilton de Investigación sobre
Trombosis y Aterosclerosis,
Ontario, Canadá

Medscape
EDUCATION

the
heart.org
from WEBMD

Expertos

Dr. Mark A. Crowther

Profesor y director
Departamento de Anatomía
Patológica y Medicina Molecular
Universidad McMaster
Hamilton, Ontario, Canadá

Dr. Peter Verhamme

Profesor
Universidad de Lovaina
Lovaina, Bélgica

Dr. Jerrold H. Levy

Profesor de Anestesiología
Universidad de Duke
Durham, Carolina del Norte

Antes de comenzar, me gustaría destacar que el programa incluye un debate sobre fármacos en investigación aún no aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) para su uso en Estados Unidos y en otras jurisdicciones.

Antes de comenzar con nuestro análisis, tómate un momento para poner a prueba tu conocimiento sobre el tema respondiendo una serie de preguntas que te presentaremos a continuación. Podrás volver a responder estas preguntas al final de la actividad para saber lo que has aprendido.

El reto del efecto formativo

Evalúa tus conocimientos clínicos en este momento completando esta breve encuesta. Al finalizar, podrás volver a responder las preguntas para ver qué has aprendido. También podrás comparar tus respuestas con las de tus compañeros.

¿Con qué frecuencia se producen hemorragias cuando se toman anticoagulantes?

Dr. Crowther: Las hemorragias relacionadas con los anticoagulantes son un verdadero problema. Es la complicación más importante de las que se producen con el tratamiento anticoagulante. Los índices varían en gran medida en función del tipo de anticoagulante y de la población en la que se use. En pacientes mayores, con comorbilidades tales como la fibrilación auricular, el índice (de hemorragia) con warfarina probablemente se encuentra en un intervalo de entre el 2 % y el 5 % al año. Los índices de hemorragia intracranial se encuentran entre el 0,5 % y el 1 %. Los nuevos fármacos presentan un riesgo general más bajo, en un intervalo de entre el 1 % y el 3 %; este es inferior en algunas cohortes. Los índices de hemorragia intracerebral se reducen en un 50 % y arrojan un resultado de entre el 0,01 % y el 0,02 % al año.^[1-4]

Dr. Weitz: Peter, ¿por qué nos preocupan tanto las hemorragias relacionadas con los anticoagulantes?

Dr. Verhamme: El desenlace de los pacientes que sufren hemorragias mientras se están tratando con warfarina o con otros fármacos más nuevos es un problema grave. Los índices de fatalidad derivados de hemorragias graves relacionadas con la warfarina se encuentran en un índice de entre el 15 % y el 50 % para las hemorragias intracraniales. Incluso con estos fármacos más nuevos, que han reducido los índices de hemorragias potencialmente mortales y han mejorado los índices de letalidad, las hemorragias siguen generando inquietudes. ¿Cómo podemos mejorar el abordaje de los pacientes que presentan hemorragias graves mientras toman estos nuevos fármacos?^[5]

Ensayos con NACO: hemorragias

RE-LY ^a N = 18 113	Dabigatrán 110 mg	P	Dabigatrán 150 mg	P	Warfarina
Hemorragia grave, %/año	2,7	0,003	3,1	0,31	3,4
HIC, índice/año, %	0,23	<0,001	0,30	<0,001	0,74

ROCKET AF ^b N = 14 264	Rivaroxabán	Warfarina	P
Hemorragia grave, %/año	5,6	5,4	0,58
HIC, índice/año, %	0,5	0,7	0,02

ARISTOTLE ^c N = 18 201	Apixabán	Warfarina	P
Hemorragia grave o HLCR, %/año	4,07	6,01	<0,001
HIC, índice/año, %	0,33	0,80	<0,001

ENGAGE AF-TIMI 48 ^d N = 21 105	Edoxabán 60 mg	Warfarina	P
Hemorragia grave, %/año	2,75	3,43	<0,001
HIC, índice/año, %	0,39	0,85	<0,001

a. Connolly, S.J. et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151[7]; b. Patel, M.R. et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891[8]; c. Granger, C.B. et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992[9]; d. Giugliano, R.P. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.[11]

Ensayos con NACO: análisis conjunto Eficacia y seguridad

	RR* (IC del 95 %)	P
Accidente cerebrovascular hemorrágico	0,49 (de 0,38 a 0,64)	<0,0001
Mortalidad (todas las causas)	0,90 (de 0,85 a 0,95)	0,0003
HIC	0,48 (de 0,39 a 0,59)	<0,0001

* frente a warfarina

Ruff, C.T. et al. *Lancet.* 2014;383:955-962.[5]

Dr. Weitz: Jerrold, tenemos a un paciente en este momento que se sufre una hemorragia relacionada con los anticoagulantes. ¿Cómo tratamos a este paciente en la actualidad?

Dr. Levy: Esa es una pregunta muy importante. Yo trabajo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cardiorácicos que cuenta con 32 camas con oxigenación por membrana extracorporeal, sistemas de reanimación extracorporales y dispositivos de asistencia ventricular. Cualquier anticoagulante, especialmente la heparina, generalmente produce hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias son muy frecuentes, incluso con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). El criterio de valoración de la anticoagulación es claramente la hemorragia, que se produce con cualquier anticoagulante. Un aspecto importante es el abordaje de estos pacientes. Los médicos deben practicar una reanimación básica.

En primer lugar, interrumpir el tratamiento anticoagulante y dirigir una prueba de coagulación. Algunas veces, puede ser muy confuso, independientemente de que se presenten en urgencias, procedan de la UCI o sean pacientes en espera de una cirugía de urgencia. Para los pacientes con hemorragias agudas, es necesario hacer una evaluación simple, interrumpir el tratamiento anticoagulante y proporcionar soporte hemodinámico si es necesario. En algunos casos graves, los pacientes están semiconscientes. En tal caso, debe realizarse una reanimación hemostática básica. Si se requiere volumen y fluidos, debe realizarse una reposición con factores y con fármacos de coagulación. Los médicos deben proporcionar los mecanismos de soporte básicos e interrumpir el anticoagulante, realizar pruebas de coagulación y una reanimación hemodinámica y hemostática básica en función del estado del paciente.

Dr. Weitz: Así es. En lo que atañe a los NACO, que tienen una semivida más breve que la warfarina, ¿qué debemos saber si nos llega una persona con una hemorragia y dicha persona toma NACO? Es importante conocer el tiempo transcurrido desde la última dosis; evaluar el efecto anticoagulante de esos fármacos puede ser difícil. Mark, ¿cómo evaluamos el efecto anticoagulante de los inhibidores de la trombina frente a los inhibidores del factor Xa?

Abordaje de la hemorragia

- Interrumpir el anticoagulante
- Pruebas de coagulación
- Soporte hemodinámico, si es necesario

Dr. Crowther: Para algunos medicamentos existen pruebas específicas. Por ejemplo, el tiempo de trombina o el tiempo de coagulación de la trombina es muy sensible a dabigatrán. Si trabajamos en un hospital en el que se hace la prueba y observamos un resultado normal, podemos estar seguros de que el paciente no tiene dabigatrán en su organismo. En función del equipo y del reactivo de coagulación que se utilice en su laboratorio, las pruebas del cociente internacional normalizado (CIN) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) pueden ser muy sensibles a algunos de los medicamentos.

Por ejemplo, en muchos hospitales, se observará un CIN prolongado en aquellos pacientes con grandes cantidades de rivaroxabán. En muchos pacientes con grandes cantidades de dabigatrán, se observará un TPT prolongado. En el caso de edoxabán, tanto el CIN como el TPT pueden ser prolongados. No obstante, para apixabán, ninguna de esas dos pruebas son fiables.

Es importante destacar que, en los hospitales que utilizan reactivos insensibles, un paciente podría tomar rivaroxabán de 20 mg o edoxabán de 60 mg y presentar dos horas después un efecto máximo y arrojar resultados normales en la prueba de coagulación. Las pruebas de coagulación habituales son bastante útiles. La prueba más útil para los inhibidores del factor Xa, si el hospital la dirige, es la que mide la concentración de heparina antifactor Xa. La concentración de heparina está disponible en las HBPM. Si esta es distinta a cero, el paciente tiene grandes cantidades del inhibidor del factor Xa en el organismo. La concentración no es importante. No se calibra para rivaroxabán o apixabán. Si contamos con la ayuda de un laboratorio especializado en coagulación, podemos tener acceso a las concentraciones específicas de rivaroxabán, apixabán y dabigatrán, pero dichos laboratorios están disponibles en muy pocas instituciones de atención terciaria.

Dr. Weitz: Para los análisis habituales, el TPT y el tiempo de trombina nos ayudarán con dabigatrán. El TP y el CIN podrían ayudarnos con rivaroxabán y edoxabán, pero es poco probable que estos sean de mucha utilidad con apixabán. Para todos los inhibidores del factor Xa, lo mejor es la concentración del factor Xa, idealmente con los calibradores adecuados. Para dabigatrán, lo mejor probablemente sea Hemoclot® o el tiempo de trombina diluido con calibradores.

Dr. Crowther: Totalmente. Además, es importante destacar que, en Estados Unidos, esos calibradores y sistemas de prueba específicos no están aprobados, por lo que solo estarán disponibles en centros de investigación.

Pruebas de concentración del NACO

- Dabigatrán: TPT, Hemoclot®, tiempo de trombina diluida en plasma
- Rivaroxabán y dabigatrán prolongarán el CIN
- Edoxabán prolongará el CIN y el TPT
- Para apixabán, ninguna de estas pruebas es fiable

Dr. Weitz: Peter, ¿cuándo debemos contemplar la administración de un procoagulante a un paciente que tiene una hemorragia relacionada con un NACO? ¿Con qué procoagulantes contamos? ¿Cuándo debemos pensar en utilizarlos y cuáles debemos elegir?

Dr. Verhamme: Es importante estar preparados; las instituciones deben contar con pautas y protocolos para el abordaje de las hemorragias, a fin de definir claramente los pasos que es necesario seguir cuando un paciente presenta una hemorragia leve, grave o potencialmente mortal, así como la diversidad de medidas que deben tomarse. Evidentemente, cuando la hemorragia empeora y pasa a ser potencialmente mortal o se produce en un órgano vital o cuando no puede controlarse del modo habitual, con fluidos o reanimación del paciente y no se detiene, contemplamos el uso de fármacos prohemostáticos, que fomentan la hemostasia.

En la actualidad no disponemos de fármacos antagonistas, pero existen factores de coagulación que pueden fomentar la hemostasia. Existe el concentrado complejo de protrombina (CCP), concentrados del factor IV que contienen los factores de coagulación II, VII, IX y X, que son muy eficaces a la hora de anular un CIN elevado en los pacientes que toman antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, estos también contienen protrombina y factor Xa, que, al administrarlos en grandes cantidades, pueden fomentar la hemostasia y, en parte, contrarrestar la inhibición directa de la trombina y del factor Xa. Los hechos no son siempre coherentes, pero hay pruebas de que, al administrarlos en dosis bastante altas (de 25 a 50 unidades/kg), los CCP pueden ayudar a inducir la hemostasia en pacientes que presentan hemorragias potencialmente mortales.

Luego están los CCP activados. Existe menos información disponible con respecto a los CCP activados en estos casos, pero, obviamente, hay una base teórica que indica que, si se administran factores de coagulación activados a estos pacientes con hemorragias potencialmente mortales, también podrían contrarrestarse algunos de los efectos anticoagulantes. Las pautas también hacen referencia al factor VII activado, pero hay poca información disponible acerca de las posibles ventajas del factor VII activado. Los CCP del factor IV son los fármacos prohemostáticos de uso más frecuente y los de mayor disponibilidad en la actualidad.

Dr. Weitz: Excelente. Jerrold, cuéntenos acerca de los nuevos fármacos antagonistas específicos. Todo el mundo habla de ellos. ¿Qué fármacos están en fase de desarrollo?

Espacios de actividad procoagulante

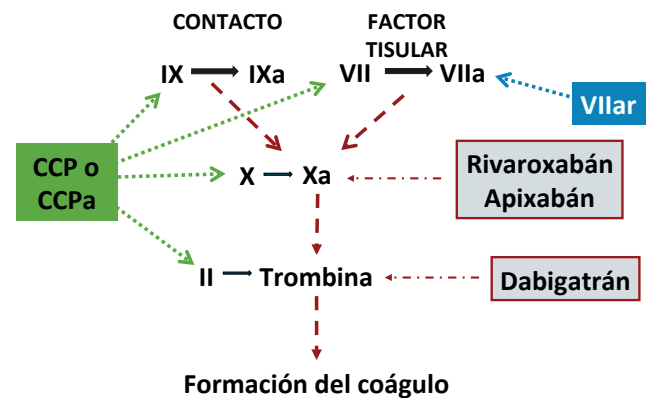


Imagen cortesía del Dr. Jeffrey I. Weitz

Dr. Levy: En el ISTH, hemos oído hablar acerca de las dos novedades más importantes de los ensayos clínicos más recientes sobre los nuevos fármacos antagonistas específicos que eran especialmente prometedores. Los resultados del estudio RE-VERSE AD con idarucizumab se presentaron y publicaron en la *New England Journal of Medicine*. Este hizo hincapié en un fragmento Fab específico que no tiene efectos procoagulantes, pero que es altamente específico.

^[6] Se une y revierte la acción de dabigatrán. Los datos son muy interesantes y prometedores y se aplican tanto a pacientes con hemorragias agudas como a quienes deben someterse a intervenciones quirúrgicas de urgencia, con resultados muy impactantes, pero, por supuesto, esta era una población de pacientes de alto riesgo.

El segundo estudio fue la presentación de Mark sobre andexanet.^[7] El imitador o el señuelo del factor Xa presentan una unión de gran afinidad, específicamente con los distintos inhibidores del factor Xa, así como con la HBPM, que es un fármaco omnipresente en cualquier entorno hospitalario y, a veces, sigue siendo una causa importante de hemorragia sin una estrategia de antagonismo conocida. Es muy emocionante.

No hemos oído hablar en este congreso de la molécula PER977 de Perosphere, pero sus dos fármacos principales, idarucizumab - fragmento Fab - y andexanet - señuelo del factor Xa -, presentan conjuntos de datos cada vez más sólidos e interesantes.

Dr. Weitz: La molécula de Perosphere posiblemente anulará tanto los inhibidores del factor Xa como algunos de los inhibidores de la trombina, como dabigatrán.

Dr. Levy: Exactamente. Aún necesitamos muchos más datos. El problema de la molécula de Perosphere es la capacidad para controlar su efecto. Básicamente, se trata de una simple molécula polibásica inorgánica con unión inespecífica, así que será interesante. De nuevo, es un tercer miembro de ese interesante grupo de fármacos antagonistas específicos, tal como indicas.

Dr. Weitz: En la actualidad no contamos con ninguno de esos fármacos antagonistas específicos, Mark, pero si los tuviéramos, ¿cuándo los usaríamos? ¿Los necesitamos de verdad?

RE-VERSE AD

- Eficacia y seguridad de idarucizumab IV para anular los efectos anticoagulantes de dabigatrán en pacientes que han tenido hemorragias graves o requerido intervenciones de urgencia
- Criterio de valoración primario: anulación porcentual máxima del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, según su medición por tiempo de trombina diluida o tiempo de coagulación de ecarina
- Análisis intermedio de 90 pacientes
- Idarucizumab anuló por completo el efecto anticoagulante de dabigatrán en cuestión de minutos

Pollack, C.V. Jr. et al. *N Engl J Med*. 2015 Jun 22. [Pub. electrónica previa a la impreza]^[6]

Fármacos antagonistas

Andexanet alfa

- Imitador del factor Xa con unión de alta afinidad por los inhibidores del Xa y HBPM
 - Estudios aleatorizados de fase 3 con doble enmascaramiento y controlados con placebo: ANNEXA™- A^a (con apixabán) y ANNEXA™- R^b (rivaroxabán) en curso

PER977

- Molécula sintética pequeña (~500 kDa)
- Unión inespecífica a inhibidores del Xa e inhibidores de trombina

a: [Clinicaltrials.gov NCT02207725](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02207725)^[8]; b: [Clinicaltrials.gov NCT02220725](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02220725)^[9]

Dr. Crowther: Bien. No tenemos acceso a ellos ahora mismo, excepto en el contexto de los ensayos clínicos, y hay una gran cantidad de centros que participan en dichos ensayos y que pueden acceder a ellos. La disponibilidad dependerá de varios factores: la familiaridad del médico con su uso y la capacidad de los hospitales de administrar rápidamente un producto en mitad de la noche a un paciente hemorrágico. Algunos de estos productos podrían llegar a distribuirse en las farmacias. Otros podrían distribuirse en los bancos de sangre. Los hospitales deberán fijar mecanismos de disponibilidad, ya que los medicamentos tienden a tener semividas breves. Deben estar disponibles en cuestión de minutos u horas para ser útiles.

El coste será un problema importante en lo que atañe estos productos, ya que son proteínas recombinantes. No sabemos cuánto costarán, pero si cuestan entre 10 000 y 15 000 dólares por dosis, una posibilidad real, la gente va a ser muy reacia a utilizarlos. Se utilizarán con mayor frecuencia en personas con hemorragias intracerebrales y otras hemorragias potencialmente mortales.

Además, estarán disponibles en un contexto perioperatorio, por ejemplo, en caso de que una persona tome una dosis de apixabán o rivaroxabán y a las dos horas presente una perforación intestinal. Dicha persona tendrá que someterse a una intervención de urgencia y el cirujano tendrá dudas en cuanto a la administración de una dosis de andexanet antes de dicha intervención, que podría salvar la vida del paciente.

Dr. Weitz: Peter, en el caso de los pacientes que presentan traumatismos múltiples, ¿cómo sabemos qué están tomando?

Dr. Verhamme: Es una cuestión compleja; por supuesto, los fármacos antagonistas específicos para los inhibidores de la trombina o del factor Xa funcionarán únicamente cuando exista un medicamento activo. La evaluación del medicamento en cuestión y de su última toma será fundamental. Si no lo sabemos, las pruebas de laboratorio pueden darnos algunas indicaciones, pero no representan una respuesta inmediata. Esta solo sería una opción cuando dispongamos de un fármaco antagonista universal, como la molécula de Perosphere. Si no lo sabemos, los fármacos antagonistas no tienen sentido.

Dr. Weitz: Cuando tratamos a un paciente que requiere anticoagulación, es muy importante asegurarnos de que hemos consultado sus datos o pulseras o tarjetas de MedicAlert, en las que se indica el anticoagulante que toma y la dosis.

Jerrold, profundicemos un poco en el contexto en el que se puede visualizar el uso de estos fármacos antagonistas específicos. Hemos hablado acerca de las hemorragias potencialmente mortales, de las hemorragias intracraneales y de las hemorragias

Fármacos antagonistas en la práctica clínica

- Los médicos deben conocer su uso
- Se necesitarán protocolos de administración rápida del fármaco
 - Deben estar disponibles en cuestión de minutos u horas para ser útiles.
- El coste es una cuestión importante
 - El uso podría limitarse a pacientes con hemorragias potencialmente mortales o a un entorno perioperatorio urgente
- Es fundamental evaluar qué ACO se tomó y cuándo
- Aconsejar a los pacientes que tomen anticoagulantes que lleven la identificación correspondiente (p. ej., MedicAlert®)

retroperitoneales. ¿En qué otros tipos de pacientes podría existir una necesidad? Mark ha hablado acerca del paciente quirúrgico, para quien son vitales. ¿En qué otros contextos se utilizarán?

Dr. Levy: Se utilizarán específicamente en un contexto perioperatorio, en la UCI y para intervenciones quirúrgicas, como ha contado Mark, pero uno de los conceptos nuevos e interesantes sobre el que oímos mucho en el congreso es el puenteo. Aún no queda muy claro cuándo debe anularse la anticoagulación, cuándo debe reiniciarse y cuándo debe añadirse otro fármaco. La mayoría de los puenteos se logra con la HBPM, que, sorprendentemente, tiene efectos farmacocinéticos similares a los de los NACO. Esto podría representar una nueva estrategia de puenteo. El paciente ingresa para una cirugía específica, continúa con el medicamento, ingresa en quirófano, se anula el medicamento, finaliza la cirugía y, en 24-48 horas, se retoma la anticoagulación.

Cuando los fármacos antagonistas específicos evolucionen, podremos desarrollar un paradigma único con el que anteriormente no contábamos. La warfarina tiene un efecto farmacodinámico muy prolongado, que disminuye los factores de coagulación. Los NACO son diferentes; esto nos brindará un nuevo paradigma para el abordaje. Hemos oído hablar acerca de las hemorragias agudas y de la situación perioperatoria en las intervenciones de urgencia, pero yo también veo un futuro en el desarrollo de nuevas estrategias de puenteo y tratamiento, que pueden disminuir la duración de las hospitalizaciones algunos días. Claramente, eso presentará una ventaja sobre el coste: espero que haya una reducción. Además, quizá compense algunos de los costes de estos fármacos.

Dr. Weitz: Mi interpretación del estudio BRIDGE es que el puenteo resulta más perjudicial para los pacientes que tienen un riesgo relativamente bajo de episodios tromboembólicos.^[10] Podría visualizar su estrategia en pacientes con riesgo muy alto de tromboembolia. Quizá podríamos reducir el tiempo que estos pacientes pasan sin tratamiento anticoagulante. ¿Qué piensas, Peter?

Dr. Verhamme: Los nuevos fármacos presentan la ventaja de ser mucho más prácticos en la situación perioperatoria. Interrumpir la mayoría de los tratamientos tan solo 1 o 2 días antes de la cirugía es suficiente para garantizar la hemostasia. Estoy de acuerdo con Jerry en que es tranquilizador para los médicos poder detener un tratamiento anticoagulante según sea necesario. Al principio, probablemente utilizaremos los fármacos antagonistas para casos de urgencia, como intervenciones que no pueden posponerse, cuando sea necesario interrumpir el tratamiento anticoagulante o para hemorragias potencialmente mortales. El uso opcional aún se encuentra en sus primeras etapas y probablemente

Estudio BRIDGE

- Ensayo aleatorizado con enmascaramiento doble y controlado con placebo (N = 1 884). Los pacientes interrumpieron la toma de warfarina y se les asignó de forma aleatoria para recibir HBPM o un placebo administrado por vía subcutánea dos veces al día, entre 3 días y 24 horas antes de la intervención y luego durante 5-10 días después de la intervención. Se siguió a los pacientes durante 30 días.

	Tratamiento sin puenteo n = 918	Tratamiento con puenteo n = 895	IC del 95 %; Valor de P
Tromboembolia arterial, % (accidente cerebrovascular, EG o AIT)	0,4	0,3	-0,6-0,8 P = 0,01 para la no inferioridad
Hemorragia grave, %	1,3	3,2	RR: 0,41 0,20-0,78 P = 0,005 para la superioridad

Douketis, J.D. et al. *N Engl J Med*. 2015 Jun 22. [Pub. electrónica previa a la impreza]^[10]

también sea especulativo en vistas del precio de estos medicamentos y de la utilidad de los nuevos fármacos para las intervenciones quirúrgicas.

Dr. Crowther: La percepción frente a la realidad es verdaderamente importante aquí. Si observamos los datos, veremos que el riesgo de hemorragia con los NACO es realmente bajo, pero la percepción es que, cuando estos pacientes requieren cirugías de urgencia, hay tanto miedo en la comunidad quirúrgica en cuanto a los NACO que tener un plan de respaldo terapéutico, un plan específico para una reversión concreta, es de extrema importancia y aumenta aún más la seguridad de estos fármacos.

Dr. Weitz: Mark, me gustaría saber si el motivo para no recetar o tomar los NACO, tanto en médicos como en pacientes, es que no existe un fármaco antagonista. A los médicos les preocupa que, si algo sale mal, no tengan recursos. ¿Qué crees que sucederá cuando los fármacos antagonistas estén disponibles? ¿Eso les dará mayor confianza para usar los NACO?

Dr. Crowther: Totalmente. Es un problema interesante. Cuando hablo con médicos y pacientes sobre esto, noto una percepción generalizada de que la ausencia del antídoto es el motivo para no recetar estos medicamentos. Incluso ahora, antes de que el antídoto esté disponible, eso va en contra de la lógica.

Como ya hemos mencionado, la warfarina es mucho más peligrosa que los nuevos medicamentos. La warfarina tiene dos antídotos específicos, la vitamina K y los CCP. A pesar de ello, como han mencionado Peter y Jerry, el riesgo de fallecimiento derivado de una hemorragia grave vinculada con la warfarina es aproximadamente el doble que el de los NACO.

Los médicos y los pacientes deben informarse mejor acerca de los riesgos de hemorragia en ausencia de un antídoto. Cuando haya un antídoto, no tengo dudas de que las personas se sentirán más cómodas al utilizar estos medicamentos. Que mejore o no la seguridad y la eficacia de los medicamentos en la mente de las personas es un tema completamente diferente. Creo que los médicos recetarán los nuevos medicamentos con mayor frecuencia si saben que existe un fármaco antagonista.

Dr. Weitz: Peter, existen pautas relativas al abordaje de las hemorragias con los NACO disponibles en la actualidad, que incluyen los tratamientos complementarios de los que habló Jerry. Estas indican cuándo se pueden utilizar procoagulantes y qué pauta posológica se debe aplicar. ¿Qué haremos cuando dispongamos de fármacos antagonistas? Esas pautas deberán modificarse, pero ¿cómo proporcionaremos a los médicos las pautas sobre cuándo utilizar estos fármacos potencialmente costosos?

Ensayos con NACO: hemorragias

RE-LY ^a N = 18 113	Dabigatrán 110 mg	P	Dabigatrán 150 mg	P	Warfarina
Hemorragia grave, %/año	2,7	0,003	3,1	0,31	3,4
HIC, índice/año, %	0,23	<0,001	0,30	<0,001	0,74

ROCKET AF ^b N = 14 264	Rivaroxabán	Warfarina	P
Hemorragia grave, %/año	5,6	5,4	0,58
HIC, índice/año, %	0,5	0,7	0,02

ARISTOTLE ^c N = 18 201	Apixabán	Warfarina	P
Hemorragia grave o HLCR, %/año	4,07	6,01	<0,001
HIC, índice/año, %	0,33	0,80	<0,001

ENGAGE AF-TIMI 48 ^d N = 21 105	Edoxabán, 60 mg	Warfarina	P
Hemorragia grave, %/año	2,75	3,43	<0,001
HIC, índice/año, %	0,39	0,85	<0,001

a. Connolly, S.J. et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151[7]; b. Patel, M.R. et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891[8]; c. Granger, C.B. et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992[9]; d. Giugliano, R.P. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.[11]

Dr. Verhamme: El primer mensaje es que, en la actualidad, disponemos de tratamientos complementarios suficientes para la gran mayoría de complicaciones hemorrágicas. Por ejemplo, hemos mencionado las hemorragias gastrointestinales, que son complicaciones de los NACO, pero que pueden ser incluso más frecuentes en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K.

También hemos aprendido en el pasado que la mayoría de estas hemorragias remiten de forma espontánea y que, gracias a los tratamientos complementarios, se obtienen buenos resultados. Cuando estemos seguros de que existe una concentración elevada de un anticoagulante y cuando el paciente presente una hemorragia potencialmente mortal que no pueda detenerse, contaremos con un fármaco antagonista que influirá en el resultado. Cuando tengamos pacientes con hemorragias, obviamente con corregir los efectos anticoagulantes no detendremos la causa anatómica de la hemorragia.

En el tratamiento de las hemorragias, siempre se intenta fomentar la hemostasia y anular el efecto anticoagulante, pero también se intenta identificar la causa de la hemorragia y controlarla, ya sea mediante endoscopia, acceso intravascular o cirugía. Estas dos estrategias seguirán siendo muy importantes. No obstante, la disponibilidad de los fármacos antagonistas no debe implicar que se ignore el hecho de que aún debemos reanimar al paciente e identificar y controlar el origen de la hemorragia.

Dr. Weitz: Jerrold, ¿qué lugar deben ocupar estos fármacos antagonistas en el entorno hospitalario? ¿Deben estar en urgencias, donde pueden administrarse de inmediato a un paciente con hemorragia? ¿Deben estar en la farmacia? ¿Deben estar en el banco de sangre?

Dr. Levy: Es una pregunta muy interesante, porque, al observar algunos de los paradigmas actuales, en la mayoría de los hospitales, al menos en Estados Unidos, los CCP se guardan en la farmacia o en el banco de sangre. Deben poder estar accesibles las 24 horas. En casos de urgencia, la capacidad para trasladar estos productos dependerá de la institución; el lugar en el que guarden normalmente los concentrados de urgencia será importante y quizá podría utilizarse el paradigma de los CCP como ejemplo.

Dr. Weitz: Mark, me gustaría profundizar en un escenario en particular, dado que es un área problemática con respecto a los fármacos antagonistas con los que contamos ahora mismo, especialmente con dabigatrán, que se excreta principalmente por la orina. Un paciente con insuficiencia renal aguda ingresa con una hemorragia. Este caso es difícil de abordar, ya que dabigatrán presenta una semivida muy larga. ¿De qué forma piensas que el antagonista de idarucizumab

Abordaje de las complicaciones hemorrágicas

- Los tratamientos complementarios son suficientes para la gran mayoría de las hemorragias:
 - Fomentar la hemostasia
 - Anular el efecto anticoagulante
 - Identificar el origen de la hemorragia

Fármacos antagonistas

- Los problemas incluyen el coste, la disponibilidad y el suministro
- Deben poder estar accesibles las 24 horas.
 - Ubicación céntrica y mensajería en la ciudad
 - Farmacia
 - Banco de sangre
 - Urgencias

Deberán desarrollarse pautas y protocolos sobre el uso de estos fármacos

nos ayudará a tratar a estos pacientes e incluso a abandonar la idea de diálisis para eliminar el medicamento? Quizás la diálisis sea necesaria para el abordaje de la función renal.

Dr. Crowther: Excelente pregunta. De hecho, hemos visto este caso en nuestro hospital. Tenemos una gran población de pacientes en diálisis y hemos tenido varios casos de personas que han recibido dosis extremadamente altas de dabigatrán y que ingresaron con hemorragias graves potencialmente mortales. En ausencia de un fármaco antagonista específico, debemos tratar al paciente, en algunos casos, durante días y en algún caso durante casi 10 días, cuando están terapéuticamente anticoagulados con dabigatrán. Idarucizumab de 5 mg tiene la ventaja de tener una neutralización casi completa e instantánea y parece tener una semivida bastante larga.

La mayoría de los hospitales no tienen la capacidad para realizar pruebas de forma inmediata, pero sí podrían hacer la prueba de Hemoclot en los pacientes al día siguiente. Si se ingresara a un paciente con una concentración realmente alta de dabigatrán y recibiera una dosis de idarucizumab, podemos estar seguros de que se producirá una anulación completa. Probablemente yo controlaría las concentraciones en el paciente durante los siguientes días para asegurarme de que no se produjera una recidiva. El paciente podría necesitar una administración recidivante a medida que elimina dabigatrán.

Dr. Weitz: Podría obtenerse dicha información a través del TPT o incluso del tiempo de trombina.

Dr. Crowther: En los casos que hemos tenido, utilizamos el tiempo de trombina como una medición muy sensible. Es básicamente una medición cualitativa. El medicamento está presente o no lo está, porque, como sabes, se torna incoagulable a dosis muy bajas de dabigatrán.

Dr. Weitz: Sí, es muy sensible en ese sentido. Hemos tenido un excelente debate. Vivimos un momento de gran emoción, ya que estamos avanzando desde las estrategias de antagonismo inespecíficas a las estrategias de antagonismo más concretas. ¿Nos queda mucho por aprender? Evidentemente, aún tenemos que mucho que aprender sobre el uso de estos nuevos e interesantes fármacos antagonistas, que probablemente serán bastante caros. ¿Cómo transmitimos este mensaje? Mark, ¿alguna última reflexión?

Dr. Crowther: Es un problema grave. Será interesante ver cómo lo hacemos. En primer lugar, habrá un entusiasmo natural por aprender acerca de estos productos porque, en particular, los médicos que tratan a pacientes hemorrágicos buscan una solución. La clave, por lo tanto, será garantizar que las fuentes de información a las que puedan acceder

sean precisas y fiables, que no se subestime ni se exagere la necesidad de estos medicamentos y que se proporcionen, como han dicho los compañeros, no solo asesoramiento sobre cómo utilizar andexanet o idarucizumab, sino también sobre cómo usarlos en el contexto de un protocolo de reanimación moderno que aborde todas las demás cuestiones que se debe tener en cuenta al tratar a un paciente hemorrágico.

Dr. Weitz: Peter, ¿cuáles son sus reflexiones sobre esto dadas las perspectivas de los distintos países? Sin duda, lo que funciona en un país podría no funcionar en otro.

Dr. Verhamme: Es una cuestión importante y quizá no estábamos bien preparados para el abordaje de las hemorragias cuando se presentaron estos nuevos medicamentos. No obstante, nuestro trabajo es garantizar que las pautas institucionales se redacten y estén ampliamente disponibles, que se analicen no solo con los médicos que recetan los anticoagulantes, sino también con los médicos que atienden a esos pacientes en urgencias. Ese es nuestro trabajo: garantizar que estas sencillas pautas estén ampliamente disponibles y se analicen junto a estos médicos.

Dr. Weitz: Los planes asistenciales institucionales deben incorporar el uso de estos fármacos antagonistas específicos y deben hacerlo en el contexto de los hospitales.

Dr. Verhamme: Totalmente.

Dr. Weitz: Jerrold, ¿qué sucede con la población especial de pacientes en la UCI? ¿Crees que estos fármacos antagonistas cambiarán la vida de sus pacientes y su propia vida?

Dr. Levy: Totalmente. Mi percepción siempre ha sido que los nuevos medicamentos crean nuevos paradigmas, sobre los que hemos hablado hoy. Si queremos contar con estrategias de antagonismo específicas, debemos superarnos. Entre el 50 % y el 70 % de mis pacientes ingresan con fibrilación auricular aguda posoperatoria y la heparina tiene sus desventajas, como la trombocitopenia inducida por la heparina. Podemos comenzar con un NACO de acción directa y el anticoagulante transcurridas 2-4 horas para evitar el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina.

Habrán muchas perspectivas nuevas, como ya se ha mencionado. Cómo utilicemos estos medicamentos en una perspectiva terapéutica, en particular, podría generar incluso más aplicaciones. Por otro lado, en este nuevo paradigma, los médicos no deben olvidarse de lo básico, ya que los fármacos antagonistas - las personas seguirán usando el término "antídoto" - anulan el anticoagulante, pero no la coagulopatía. Eso es lo que hacemos todos los días

y es lo que los médicos deben recordar, como hemos hablado cuando hicimos referencia a la hemodinámica de reanimación y la reanimación hemostática. Sin embargo, habrá un nuevo paradigma, como ha indicado Mark, para el uso de estos medicamentos e incluso aplicaciones terapéuticas adicionales de inicio rápido y sin necesidad de control, así como de perfil de los efectos secundarios, algo impresionante.

Dr. Weitz: Excelente. Ha sido un debate muy interesante sobre un tema realmente candente.

Revisa las preguntas que te hicimos al principio de la actividad para saber qué has aprendido haciendo clic en el enlace "Obtener créditos CME". A continuación, encontrarás el examen de CME. Por último, tómate un momento para evaluar el programa. Muchas gracias.

Medscape
EDUCATION

the
heart.org
from **PERMED**

Gracias por participar en esta actividad.

Revisa las preguntas que te hicimos al principio de la actividad para saber qué has aprendido haciendo clic en el enlace **Obtener créditos CME**. A continuación, encontrarás la prueba de CME. Por último, tómate un momento para evaluar el programa.

Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.

Abreviaturas

ACO = anticoagulante oral

AIT = ataque isquémico transitorio

ARISTOTLE = apixabán para la prevención de accidentes cerebrovasculares en sujetos con fibrilación auricular

BRIDGE = anticoagulación de puenteo en pacientes que requieren la interrupción temporal del tratamiento con warfarina para someterse a una intervención cruenta programada

CCP = concentrado complejo de protrombina

CCPa = concentrado complejo de protrombina activada

CIN = cociente internacional normalizado

EG = embolia generalizada

ENGAGE AF-TIMI 48 = anticoagulación eficaz con un factor Xa de próxima generación en la fibrilación auricular: trombólisis en infarto de miocardio 48

HBPM = heparina de bajo peso molecular

HIC = hemorragia intracraneal

Medscape
EDUCATION

HLCR = hemorragia leve clínicamente relevante

IC = intervalo de confianza

NACO = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K

RE-LY = evaluación aleatorizada del tratamiento de anticoagulación a largo plazo

RE-VERSE AD = efectos antagonistas de idarucizumab sobre dabigatrán activo

ROCKET AF = rivaroxabán una vez al día para la inhibición oral directa del factor Xa frente al antagonismo de la vitamina K para la prevención de accidentes cerebrovasculares y la embolia en la fibrilación auricular

RR = riesgo relativo

SC = subcutáneo

TPT = tiempo parcial de tromboplastina

TPTa = tiempo parcial de tromboplastina activada

UCI = unidad de cuidados intensivos

Villar = factor VIIIa recombinante

Bibliografía

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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;383:955-962.
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015 Jun 22 [Epub ahead of print].
7. Crowther MA. ANNEXA™-A part 2: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating sustained reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet ALFA (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (FXA) inhibitors (abstract #LB004). Data presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2015 Congress, June 20-25 Toronto, Ontario, Canada.
8. Clinicaltrials.gov. A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban. NCT02207725. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207725>. Accessed August 1, 2015.
9. Clinicaltrials.gov. A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban. NCT02220725. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220725>. Accessed August 1, 2015.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 Jun 22 [Epub ahead of print].

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite <http://www.medscape.org/roundtable/thrombosis>

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de Medscape, LLC ni de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden comentar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU. y usos fuera de indicación de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional de la salud cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar alguno de los tratamientos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2015 Medscape, LLC