

# Abordaje de urgencia de hemorragias con NACO: ¿necesitamos un antagonista?

[www.medscape.org/spotlight/Emergency\\_Management\\_Bleeding\\_NOACs](http://www.medscape.org/spotlight/Emergency_Management_Bleeding_NOACs)

**Dr. Manesh R. Patel:** Hola. Soy Manesh Patel y soy profesor asociado de Medicina en el Centro Médico de la Universidad de Duke. Bienvenidos al programa “Abordaje de urgencia de hemorragias con NACO: ¿necesitamos un antagonista?”.



## Abordaje de urgencia de hemorragias con NACO

### ¿Necesitamos un antagonista?

**Moderador**  
**Dr. Manesh R. Patel**  
Profesor adjunto de Medicina  
Centro Médico de la Universidad de Duke  
Durham (Carolina del Norte)

Hoy, me acompañan en este Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en Londres dos compañeros expertos en este ámbito: el Dr. Frank Peacock, profesor de Medicina de Urgencias en la Facultad de Medicina de Baylor, en Houston, y John Eikelboom, profesor adjunto del Departamento de Medicina de la Universidad McMaster de Hamilton, Ontario, Canadá. Bienvenidos.

Antes de comenzar, me gustaría destacar que este programa incluirá un debate sobre fármacos en investigación aún no aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. para su uso en ese país.

En este programa, analizaremos las estrategias de abordaje de las hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO), así como los fármacos antagonistas que están en desarrollo en este momento.

Antes de comenzar con este análisis, tómese un momento para poner a prueba su conocimiento sobre el tema respondiendo una serie de



### Participantes

<b>Dr. W. Frank Peacock</b> Profesor Facultad de Medicina de Baylor Houston (Texas)	<b>Dr. John W. Eikelboom</b> Profesor adjunto Departamento de Medicina Universidad McMaster Hamilton, Ontario (Canadá)
--	--

preguntas que le presentamos a continuación. Podrá volver a responder estas preguntas al final de la actividad para saber lo que ha aprendido.

## El reto del efecto formativo

**Evalúe sus conocimientos clínicos ahora cumplimentando esta breve encuesta. Al finalizar, podrá volver a responder las preguntas para saber qué ha aprendido. También, podrá comparar sus respuestas con las de sus compañeros.**

John, en primer lugar, me gustaría que repasáramos los ensayos fundamentales de comparación de los NACO con los antagonistas de la vitamina K (AVK), así como algunas de sus indicaciones, que incluyen, como mínimo, la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular (FA) y tromboembolia venosa (TEV).

**Dr. Eikelboom:** De acuerdo. Contamos con muchísima información relacionada con los ensayos de fase 3 sobre la FA, para los que se incluyeron a más de 75 000 pacientes y que arrojaron resultados muy claros. Los resultados de estos ensayos indican que los NACO son, como mínimo, tan eficaces como la warfarina, que es un AVK, e incluso más seguros que esta, ya que han demostrado una disminución de las hemorragias intracraneales y un patrón muy uniforme de mortalidad reducida. El efecto no siempre ha sido de relevancia estadística, pero en general coincide en gran medida con los cálculos.<sup>[1-4]</sup>

En lo que atañe a la prevención de la TEV, disponemos de los datos de una serie de ensayos que incluyeron a miles de pacientes para cada uno de los cuatro NACO. De nuevo en lo que atañe a la TEV, contamos con un conjunto de datos similar para decenas de miles de pacientes. En conjunto, tenemos una base muy sólida.<sup>[5-7]</sup>

**Dr. Patel:** Sí, hemos experimentado un gran avance en los últimos años. El análisis de Christian Ruff incluyó a 71 683 pacientes con FA y a miles con TEV.<sup>[8]</sup>

**Dr. Eikelboom:** Realmente impresionante. Además, si a todo esto le sumamos los datos reales, comprobaremos que nunca antes habíamos tenido tantos datos con los que experimentar.

**Dr. Patel:** Sí. Por otro lado, la práctica ha avanzado y los médicos utilizamos estos medicamentos en todo tipo de pacientes: poblaciones especiales, con disfunción renal, etc. Una de las cosas que observamos cuando

## Ensayos con NACO: los NACO frente a la warfarina

### Eficacia y tolerabilidad

Ensayo	N	NACO	P	Warfarina	P
<b>RE-LY<sup>a</sup></b>	18 113	Dabigatrán, 110 mg		Dabigatrán, 150 mg	
Accidente cerebrovascular o EG, %/año		1,53	<0,001	1,11	<0,001
Hemorragia grave, %/año		2,7	0,003	3,1	0,31
<b>ROCKET AF<sup>b</sup></b>	14 264	Rivaroxabán		Warfarina	
Accidente cerebrovascular o EG, %/año		1,7		2,2	<0,001
Hemorragia grave, n/100 ptes.-año		3,6		3,4	0,58
<b>ARISTOTLE<sup>c</sup></b>	18 201	Apixabán		Warfarina	
Accidente cerebrovascular o EG, %/año		1,27		1,60	0,01
Hemorragia grave o HLCR, %/año		4,07		6,01	<0,001
<b>ENGAGE AF-TIMI 48<sup>d</sup></b>	21 105	Edoxabán, 60 mg		Warfarina	
Accidente cerebrovascular o EG, %/año		1,57		1,80	0,08
Hemorragia grave, %/año		2,75		3,43	<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; c. Granger, C.B. et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992; d. Giugliano, R.P. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.

## NACO

### Ensayos de ampliación sobre la TEV

Ensayo	Apixabán, 2,5 mg	Apixabán, 5 mg	Placebo	Valor de P
<b>AMPLIFY-EXT<sup>a</sup></b>				
TEV recidivante o muerte relacionada con la TEV, %	1,7	1,7	8,8	<0,001
Hemorragia grave, %	0,2	0,1	0,5	--
<b>RE-MEDY<sup>b</sup></b>	Dabigatrán	Warfarina		
TEV recidivante o mortal, %	1,8	1,3		0,01
Hemorragia grave, %	0,9	1,8		0,06
<b>RE-SONATE<sup>b</sup></b>	Dabigatrán	Placebo		
TEV recidivante o mortal, %	0,4	5,6		<0,001
Hemorragia grave, %	0,3	0		1,0
<b>EINSTEIN-EXT<sup>c</sup></b>	Rivaroxabán	Placebo		
TEV recidivante, %	1,3	7,1		<0,001
Hemorragia grave no mortal, %	0,7	0		0,11

a. Agnelli, G. et al. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708[17]; b. Schulman, S. et al. *N Engl J Med.* 2013;368:709-718; c. Investigadores EINSTEIN. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510.

comienza a suceder esto es que los datos de los ensayos son similares a los de la práctica real.

Frank, ¿cuál es la experiencia clínica relativa al uso de estos fármacos? Como especialista en Medicina de Urgencias y haciendo hincapié específicamente en las hemorragias, es probable que te hayas enfrentado a circunstancias distintas a las nuestras. ¿Qué vemos al respecto?

**Dr. Peacock:** Es muy cómico que estemos tan preocupados por las hemorragias, por que los NACO no sean reversibles y porque nos encontramos frente a un enigma, cuando la realidad es que el ensayo de Christian Ruff indica que la mortalidad es menor con los NACO que con la warfarina.<sup>[8]</sup> Por lo tanto, todo esto es una percepción más que una realidad. Yo trabajo en el Hospital General Ben Taub, que es el centro de traumatología más importante de la cuarta ciudad de Estados Unidos. Puedo decirles que no atiendo casos de hemorragias relacionadas con los NACO en traumatismos; estas son muy poco frecuentes. Si extrapolamos esto a todo el país y a todo el mundo, sí que vemos algunos casos.

Para el ensayo general de gran envergadura que hemos publicado recientemente en el *The New England Journal of Medicine*, necesitamos casi 140 centros para llegar a 90 pacientes. No nos han caído del cielo. Son muy poco frecuentes.<sup>[9]</sup>

**Dr. Patel:** Así es. Excelente comentario. Cabe destacar que todos los fármacos disminuyeron la incidencia de hemorragias intracraneales (HIC) y que también disminuyeron probablemente la incidencia de hemorragias mortales.

Sin duda, hemos dado un paso hacia delante con respecto a esto. Se siguen presentando hemorragias en algunos pacientes, pero tienes razón en que no son tan frecuentes como pensamos, así que ese debe ser nuestro primer mensaje.

**Dr. Peacock:** Cuando llegan al servicio de urgencias pacientes sin conocimiento, es difícil saber qué les has pasado, a menos que estén acompañados de un amigo o un familiar. Cuanto peor sea su estado, menos probable será que puedan darnos datos. Por ejemplo, si un paciente tiene una HIC en el supermercado y no lleva identificación ni conocemos su historia clínica o si dicho paciente no está registrado en nuestro sistema médico, estamos completamente solos ante el peligro.

Lo que debemos preguntarnos es: "¿Se le estará tratando con anticoagulantes?" y "¿Debería hacer algo al respecto?". No nos quedará otra que recurrir a los procedimientos de análisis tengamos disponibles en el hospital, si bien no todos estos análisis están optimizados para

## Hemorragias relacionadas con los NACO Análisis conjunto

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

\* frente a warfarina.

Ruff, C.T. et ál. *Lancet*. 2014;383:955-962.

## Pruebas de concentración del NACO

- Determinar una concentración
  - Antecedentes conocidos de exposición al fármaco, pero si el paciente tuviera una hemorragia o estuviera inconsciente en el servicio de urgencias, se desconocería la exposición al anticoagulante.
- Supervisar una concentración
  - Ajustar la dosis del fármaco a través de los análisis de laboratorio.
    - Se pueden pedir pruebas de coagulación habituales (p. ej. TP, TPTa, TT).
    - Cualitativos o variables en función de los de los reactivos y de los instrumentos de coagulación.

todos los tipos de anticoagulantes. Hay algunos parámetros establecidos para ayudarnos a interpretar los resultados de los análisis. En el caso de los inhibidores directos de la trombina (IDT), como dabigatrán, el análisis es el del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Que el tiempo parcial de tromboplastina sea superior a un intervalo normal es un signo de anomalía. Para los inhibidores del factor Xa, el análisis es el del tiempo de protrombina.<sup>[10]</sup>

Analizando los resultados, comprobaremos la presencia o ausencia de anticoagulantes. Que los niveles sean inferiores no significa que el paciente no tome un anticoagulante, pero indica que no ha tomado la dosis recientemente. Se trata de un análisis cualitativo y no cuantitativo, ya que no es muy reproducible.

**Dr. Patel:** John, creo todos estos análisis se han revisado recientemente<sup>[10]</sup> y algo de lo que quiero que nuestro público esté seguro es de que es diferente medir la concentración en el servicio de urgencias (SU), por ejemplo, cuando el paciente no puede hablarnos ni decirnos nada, que controlar dicha concentración. Háblanos sobre estas dos características en los análisis de laboratorio.

**Dr. Eikelboom:** Se trata de una distinción muy importante y, sin duda, no estamos a favor de supervisar estos fármacos y ajustar la dosis. Esa es otra historia. Sin embargo, como has mencionado, en el SU hay situaciones en las que necesitamos saber qué fármaco se toma y conocer los antecedentes médicos y la pauta posológica.

Por lo tanto, ¿durante cuánto tiempo se mantendrá el anticoagulante? Contamos con ensayos no específicos y con análisis estándar para los anticoagulantes. Además, has mencionado el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y el tiempo de trombina, que son útiles para dabigatrán, y el tiempo de protrombina (TP), útil para rivaroxabán y edoxabán. Tanto el TP como el TPTa ofrecen una respuesta poco importante y variable para apixabán, inhibidor del Xa, por lo que no resultan útiles.

Por lo tanto, podemos utilizar análisis de coagulación habituales para varios de estos fármacos, que pueden darnos una idea de si el fármaco está presente y en qué cantidad; eso sí, no podemos usarlos para apixabán. Existen pruebas específicas para cada uno de estos fármacos y es solo cuestión de tiempo que podamos incorporarlas al laboratorio. Es como la prueba de antifactor Xa para la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Necesitamos el análisis para dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

## Pruebas de coagulación para medir el nivel de anticoagulación con NACO

- Dabigatrán
  - TPTa, TT (cualitativos)
  - TT diluida y TCE (cuantitativos)
- Inhibidores del Xa: rivaroxabán, edoxabán, apixabán
  - TP cuantitativo para rivaroxabán con reactivo neoplastina, variable para edoxabán.
  - El TPTa es variable y menos sensible que el TP.
  - El TP y el TPTa no son sensibles a apixabán.
  - Prueba anti-Xa: cuantitativa, útil para todos los inhibidores del Xa.
    - Requiere calibración para cada anticoagulante.

**Dr. Patel:** Háblanos sobre esto, que tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo, existe una naturaleza cambiante en cuanto a la puesta en práctica de dichos análisis específicos. Creo que Frank describe muy bien lo que podemos hacer con lo que solemos tener disponible. ¿Algún centro dispone de las pruebas de Xa y los análisis de trombina directa para medir de forma fiable las concentraciones de estos fármacos?

**Dr. Eikelboom:** La respuesta rápida es que sí. Nuestro hospital cuenta con dichos análisis, no en todo momento, pero sí están disponibles en el laboratorio. Yo sugeriría que fuera obligatorio que los centros más importantes cuenten con ellos. Para mí, no utilizarlos roza la falta de ética. ¿Por qué administrar estos increíbles fármacos para prevenir los accidentes cerebrovasculares cuando sabemos que los riesgos son muchos? Para los casos poco frecuentes con los que nos encontramos en el SU, deberíamos poder contar con un análisis preciso para cuando tengamos que medir la concentración. Contamos con ellos, entonces, ¿por qué no los utilizamos?

**Dr Patel:** Buena pregunta. Puedo decir que evidentemente esto ha cambiado el uso de estos fármacos en todo el mundo. Pienso que una de las cosas que podría hacernos cambiar de opinión y comprender estos nuevos anticoagulantes - hablaremos sobre los fármacos antagonistas en un segundo - es contar con análisis mensurables sobre los que podamos actuar.

Estoy de acuerdo contigo en que habrá determinados casos en los que me gustaría saber exactamente el estado de un paciente. Antes de pasar a los nuevos fármacos, quizá deberíamos hablar acerca de los fármacos ya existentes. Antes de pasar en los nuevos fármacos, quizá Frank pueda hablarnos acerca de algunos de los concentrados complejos de protrombina (CCP) existentes o mencionar ejemplos de fármacos que se utilicen, en la actualidad, en situaciones de urgencia. Cuéntanos con qué frecuencia debes utilizarlos.

**Dr. Peacock:** Primero responderé la pregunta sobre la frecuencia: no los uso muy a menudo. Algunos datos sugieren que, cuando tenemos un inhibidor del Xa, podemos administrar uno de los CCP. Estos datos son, como mínimo, controvertidos, pero es lo que tenemos de momento; no contamos con muchas más opciones. Los CCP que tenemos disponibles en la mayoría de los SU proceden de la era de la warfarina. Podemos utilizar esa misma tecnología, pero obtendremos mejores resultados cuando tengamos un fármaco antagonista directo de los anticoagulantes. Debemos saber qué anticoagulante se

## Fármacos antagonistas no específicos de los NACO

- CCP existentes.
- Los CCP activados e inactivados mejoran la hemostasia y la generación de trombina (estudios de laboratorio y con animales, experiencia en el consultorio).
- Pueden usarse para revertir el efecto de los NACO en situaciones poco frecuentes (intervención de urgencia o hemorragia grave).
- Los CCP influyen en las pruebas de coagulación con inhibidores del Xa.
- No hay suficientes datos sobre los CCP con IDT.
  - No hay indicios de que sean menos eficaces con dabigatrán.
  - La diálisis resulta eficaz para revertir el efecto de dabigatrán.<sup>a</sup>

a. PRADAXA® PI 2013.

ha utilizado, ya que no existe un fármaco antagonista útil para todos. Lo tendremos, pero aún no está disponible.

**Dr. Patel:** Sí. Es algo importante. John, ¿qué piensas sobre los fármacos antagonistas no específicos?

**Dr. Eikelboom:** Los datos de algunos estudios experimentales y con animales, así como la experiencia en el consultorio, indican que los CCP inactivados y activados mejoran la hemostasia. Además, mejoran la capacidad de generar trombina.

El paradigma teórico, en ausencia de un antídoto específico, es que, en la situación poco probable de que un paciente hemorrágico necesite una neutralización o una intervención quirúrgica de urgencia, podríamos considerar aplazar la cirugía o administrar un fármaco hemostático no específico, como un CCP o un CCP activado.

**Dr. Peacock:** En el caso de dabigatrán, no contamos con muchas opciones. Puede hacerse diálisis,<sup>[11]</sup> pero desde el punto de vista de la medicina de urgencias, es inusual que se pueda hacer diálisis en este tipo de situación.

**Dr. Eikelboom:** Existe cierta polémica al respecto. Yo no dudo en utilizar un CCP para dabigatrán, ya que los datos experimentales y en animales son muy sólidos y contundentes. Cuando nos encontramos con algún inconveniente es cuando queremos ver el efecto de los CCP en los análisis de coagulación, como ocurre con los inhibidores del Xa. No observamos un efecto tan significativo de los CCP en los análisis de coagulación con dabigatrán, pero tampoco hay indicios que respalden que son menos eficaces con dabigatrán que con los inhibidores del Xa. Creo que debemos usar los CCP de forma generalizada, siempre que la situación de urgencia lo requiera.

**Dr. Patel:** Sí. Antes de meternos de lleno en los nuevos fármacos, me gustaría preguntarte cómo abordas la cuestión de la warfarina, porque aún es el fármaco predominante y la gente cree firmemente en que existe un antídoto contra ella. Yo he cambiado de opinión a partir de estos ensayos. Los NACO han disminuido el índice de hemorragias intracraneales y mortales, por lo que no deberíamos observar muchos de estos casos. Por otro lado, no estoy seguro de que necesitemos un fármaco antagonista. No obstante, es un hecho que existe un antídoto para neutralizar la warfarina, pero no para neutralizar los NACO. ¿Qué opinas sobre esto?

**Dr. Peacock:** Realmente no se trata de un antídoto en el sentido más puro de la palabra. Se

## Abordaje de urgencia de hemorragias: warfarina

Los CCP activados e inactivados, la vitamina K y el PFC pueden considerarse a fin de revertir el efecto de la warfarina en situación de urgencia con hemorragia.

suele considerar que la vitamina K es un antídoto. No obstante, cuando un antídoto tarda de medio día a dos días en actuar, deja de considerarse que es un antídoto. Podemos usar plasma fresco congelado (PFC), pero sería todo un reto para el SU. Esto consiste en infundir un litro de proteínas plasmáticas a un paciente que podría tener insuficiencia renal, por lo que tendría una serie de riesgos. El PFC es el verdadero antídoto, pero no constituye una opción terapéutica práctica para un paciente con una HIC que necesita atención médica inmediata.

**Dr. Patel:** Así es. ¿Qué opinas, John?

**Dr. Eikelboom:** Me gustaría hacer un pequeño comentario: estoy de acuerdo contigo en que, en 2015, el plasma fresco congelado no debe utilizarse para una neutralización de urgencia de la warfarina. Usamos los CCP porque logran un efecto de neutralización más rápido y tienen una menor incidencia de efectos adversos.<sup>[12]</sup> El ensayo de Sarode y colegas<sup>[13]</sup> confirmó la utilidad de los CCP al comparar el plasma fresco congelado como fármaco antagonista con un CCP, pero ninguno de los dos es excelente. Diría que los CCP deben emplearse en caso de estar disponibles y que el PFC no debe usarse en ningún caso. Debemos administrar suficiente cantidad del CCP con vitamina K; de este modo, neutralizaríamos a la mayoría de los pacientes que necesitan una neutralización de urgencia. No obstante, no lo veremos pronto.

**Dr. Peacock:** Podemos maquillar las cifras. Podemos lograr neutralizar el TP en aproximadamente 10 minutos. Esa es la estrategia que deberían seguir todos los SU en la actualidad, al menos para las HIC.

**Dr. Patel:** Para determinadas situaciones, sí. No obstante, el sabor de boca que me deja este debate es que no existe ningún antídoto contra la warfarina. Algunos paradigmas teóricos pueden ser útiles para ayudar a que los pacientes sangren menos, al menos eso creemos. De hecho, una de las cosas más difíciles ha sido demostrar los beneficios clínicos para los pacientes.

Se trata de un estudio complejo con un resultado difícil de comprobar, pero sabemos que podemos hallar formas de mejorar la cadena de coagulación y creemos que esto cambiará la forma de tratar a los pacientes. Si eso parece, vamos a clasificar a los pacientes en tres categorías: (1) pacientes que van a someterse a una intervención quirúrgica programada y que pueden esperar solo unos cuatro días. (2) Pacientes que necesitan un cateterismo. (3) Casos urgentes en el SU, pero que quizá necesiten una intervención de vesícula, y en los que debemos preguntarnos: "¿es necesario intervenir hoy mismo?". ¿Cuál sería la urgencia?

## Abordaje de urgencia de hemorragias: NACO

- Los NACO tienen una semivida breve y el valor máximo del efecto tiene lugar a las 2-4 horas de su administración.
- La diálisis es una opción para los pacientes ancianos con hemorragias a los que se trata con dabigatán.
- Determinar la urgencia.
  - HIC vinculadas con altos índices de mortalidad frente a cirugía programada.
  - Pueden usarse fármacos antagonistas, como los CCP.
- Interrupción del tratamiento.
  - Sin indicios de efecto rebote.
  - Como ocurre con todos los antitrombóticos, el riesgo de interrumpir o detener el tratamiento siempre está presente.

Frank, en urgencias, ¿se hace un desglose aún mayor? ¿Irán a quirófano otros casos urgentes o los casos de HIC, por ejemplo, son más importantes? ¿Hay urgencias que, dadas las características del paciente, requieran medidas extraordinarias o el proceso es totalmente general?

**Dr. Peacock:** No. Como dices, si el paciente necesita una apendicectomía, solo podemos darle antibióticos y probablemente sea lo más razonable. Si el paciente tiene una HIC, no hay tiempo que perder; tampoco es el caso si el paciente debe someterse a una apendicectomía. Si este fuera el caso de algún fármaco antagonista en algún momento, la mortalidad por HIC constituiría el 50 % de las consultas. Por lo tanto, debemos evaluar distintos fármacos antagonistas y utilizarlos.

**Dr. Patel:** En el marco de las urgencias, contamos con algunos de ellos. En algunos casos de intervenciones programadas y de urgencia, suspendemos el anticoagulante y damos un tratamiento complementario. John, ¿quieres explicarlo? Visto que ha habido cierta polémica con respecto a las interrupciones, aclaremos qué sucede con estos fármacos al principio. ¿Hay indicios de efecto rebote? ¿Coagulan más estos pacientes? ¿Debemos ser cautelosos? Cuéntame qué piensas al respecto.

**Dr. Eikelboom:** La cuestión más relevante recae en saber si debemos interrumpir el uso de un fármaco que implica rebote y otro que no. Hay muchas quejas y objeciones al respecto. Lo importante es saber que, al frenar un antitrombótico eficaz, ponemos en riesgo al paciente. Tanto si se debe en parte a que se ha retirado un tratamiento como si se debe casi en su totalidad a que el paciente está en riesgo, debemos ser conscientes de que existe un factor latente que se activa al retirar el tratamiento de protección. Es un razonamiento prácticamente académico.

En el caso de la heparina, hay pruebas concretas de rebote, pero no sabemos qué importancia tiene ese rebote. En el caso de los NACO, hasta donde yo sé, no hay datos que demuestren un rebote, pero hay datos que demuestran que se producen episodios graves si se detiene el fármaco durante mucho tiempo.

**Dr. Peacock:** En el SU, hemos visto a pacientes que dejan de tomar un tratamiento después de ver anuncios sobre el mal uso de fármacos. A través de Medwatch, obtuve los datos de 25 personas que tuvieron una evolución clínica al respecto y una de ellas incluso murió cuando interrumpió el tratamiento. Si el paciente tiene una embolia pulmonar y no toma nada, ese paciente tiene ganas de morir.

**Dr. Patel:** Sí, creo que esta puede ser una de las cuestiones más importantes. No creo que haya pruebas de que exista rebote. Los datos de todos los estudios indican que los pacientes están en riesgo si interrumpen un anticoagulante eficaz. Es posible medir ese riesgo si se estudia a 20 000 pacientes.

Es probable que dicho riesgo sea mayor para los pacientes que no interrumpen el medicamento por distintos motivos. En primer lugar, porque necesitan un medicamento o porque van a someterse a una intervención quirúrgica, tienen una hemorragia o hay otros episodios trombóticos en curso. Creo que los mensajes más difundidos de la salud pública insisten en que no hay que interrumpir un tratamiento eficaz, sino que debemos continuar con la dosis adecuada de dicho tratamiento. Me preocupa que aún no tengamos experiencia al respecto.

Hemos hablado sobre las situaciones de urgencia y sobre los fármacos antagonistas disponibles; ahora bien, del mismo modo que existió la era de los NACO, podríamos estar cerca de una nueva era de nuevos fármacos antagonistas.

John, ¿podrías aportar la perspectiva general de algunos de estos y decirnos cómo se pronuncian?

**Dr. Eikelboom:** Sí. La pronunciación es todo un reto para nosotros. Simplemente debemos sentarnos frente al espejo y practicar. Estamos en una nueva era. La situación actual podría representarse con un simple interruptor: si lo apagamos, paramos la coagulación; si lo encendemos, anticoagulamos. En ese punto nos encontramos.

Nunca antes se había visto esto con la warfarina, con la heparina ni con la HBPM. Son excelentes noticias para el paciente ocasional que necesita una intervención quirúrgica de urgencia por una hemorragia importante.

Se están desarrollando tres fármacos.<sup>[14]</sup> El que está más avanzado es idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a dabigatrán y lo neutraliza en 2-3 minutos literalmente.

Nosotros hemos tenido más de media docena de casos como este en el servicio de urgencias y el cirujano ha querido llevarlos de inmediato a quirófano. Solo necesitamos 15 minutos para que este NACO salga del organismo: inyectamos el nuevo fármaco antagonista y este estará listo en 2-3 minutos.

Idarucizumab, dabigatrán y andexanet alfa para los inhibidores del factor Xa. Se trata de un

## NACO

### *Nuevos fármacos antagonistas*

- Idarucizumab
  - Anticuerpo humanizado dirigido contra dabigatrán, un IDT.
- Andexanet alfa
  - Molécula modificada del factor Xa, fármaco antagonista directo de los inhibidores del Xa.
- Aripazina (PER977; ciraparantag)
  - Molécula sintética pequeña (compuesto de D-arginina), amplia actividad contra varios anticoagulantes:
    - Heparina, HBPM
    - NACO
    - Mecanismo de acción desconocido

factor de coagulación modificado que compite con un factor Xa original para el fármaco, que se administra por infusión intravenosa. Idarucizumab se administra por infusión intravenosa. Mientras se mantenga la infusión, el efecto también se mantendrá y se logrará una neutralización completa en pocos minutos.

El tercer fármaco aún está en una fase temprana de desarrollo y no ha alcanzado la fase de desarrollo de idarucizumab. Se llamaba aripazina, pero ahora se llama ciraparantag.

Se trata de una molécula pequeña, pero se desconoce el mecanismo de unión o de acción. Aparentemente, se une a todo el anticoagulante y lo inactiva. ¿Realmente es tan bueno como parece?

Funciona para dabigatrán, rivaroxabán, heparina y HBPM, lo que quieras. No contamos con datos clínicos reales, ya que aún está en las primeras fases de desarrollo.

**Dr. Patel:** La perspectiva general es excelente. Me gustaría saber lo que pensáis acerca de si los CCP, aunque son menos rápidos que el PFC, siguen siendo rápidos. No hemos dedicado mucho tiempo a hablar acerca de las complicaciones trombóticas que podrían producirse.

Habida cuenta del mecanismo de estos fármacos, ¿consideráis que podríamos tener que analizar algunas de las posibilidades trombóticas u os sentís cómodos con este cambio específico, directo y competitivo?

**Dr. Eikelboom:** Se trata de una cuestión compleja, debido a los CCP y sobre todo a los CCP activados. Bien, para ser justos, creo que las complicaciones protrombóticas de los CCP son muy poco frecuentes, pero las he podido comprobar y no son agradables. Probablemente se producen en un bajo porcentaje.

En lo que atañe a los nuevos fármacos, creo que, hasta ahora, idarucizumab no ha presentado indicios de hipercoagulabilidad vista su gran especificidad y falta de efectos fuera de lo esperado. Hasta la fecha, no hay indicios clínicos de hipercoagulabilidad con andexanet alfa.

Andexanet alfa reduce, en los tejidos, la actividad del inhibidor, lo que implicó un leve aumento de la generación de trombina en una leve proporción de pacientes del ensayo de fase 2. Sin embargo, esta observación no afectó al resultado del ensayo.<sup>[14]</sup>

En resumen, en situaciones de urgencia en las que los pacientes tienen hemorragias potencialmente mortales o necesitan una intervención de urgencia, debemos neutralizar

## Complicaciones protrombóticas de los fármacos antagonistas

- Poco frecuentes con los CCP.
  - Aproximadamente del 2 %.
- NACO
  - Hasta la fecha, no hay indicios clínicos de hipercoagulabilidad con idarucizumab ni andexanet alfa.
    - Los análisis bioquímicos demuestran poca hiperactivación del sistema de coagulación.

el efecto del anticoagulante y mantener un buen sistema de coagulación. Siempre que no haya complicaciones protrombóticas graves, tampoco es trascendental que los análisis bioquímicos demuestren una leve hiperactivación del sistema de coagulación.

**Dr. Patel:** Estudiar esto sería increíblemente difícil, ¿no es cierto? Como ha dicho Frank, es poco frecuente, por lo que intentaremos ver la diferencia clínica y hallar otra afección poco frecuente que pueda haberse producido.

**Dr. Peacock:** A medida que se deje de usar la warfarina, contaremos con más fármacos antagonistas de los NACO. No obstante y aunque me pese, la warfarina sigue ocupando la mitad del mercado. Otra cuestión es que, en los servicios de urgencias, debemos determinar cuál usar.

Si tenemos andexanet alfa e idarucizumab a la mano, ¿cuál elegimos? Ninguno de estos será barato. Los anticuerpos monoclonales de la primera generación son muy caros; el precio suele tener más de cuatro cifras.

Si el paciente no puede decirnos qué anticoagulante utiliza, el comité de ética tampoco va a querer que se le administren los dos, por lo que elegir uno no va a ser una tarea fácil. Facilitemos las cosas: Idarucizumab se utiliza para dabigatrán porque tiene una D en el nombre y andexanet alfa se utiliza para los factores Xa porque tiene una X.

No sé si tendremos todo resuelto una vez que tengamos todos los antídotos, pero estaremos mejor que ahora.

**Dr. Patel:** Así es. En el resumen, repasaremos todo lo que hemos visto. Frank, por lo que veo, sueles abordar los episodios hemorrágicos mediante tratamientos complementarios, por lo que, la mayoría de las veces, no crees que necesitemos estos nuevos fármacos antagonistas. No obstante, hay más de ellos en camino y será genial tenerlos.

**Dr. Peacock:** Sí, los métodos antiguos aún funcionan. Ejercer presión sobre la herida, mantener la presión arterial y hacer lo que debemos hacer. Estos siguen siendo los tratamientos de primera línea. El resto de fármacos antagonistas con anticuerpos monoclonales tendrán importancia, pero esta será menor.

**Dr. Patel:** Así es. Cuando revisamos los ensayos, vemos que el mensaje más importante, al menos con respecto a los datos, es que los nuevos fármacos son mejores que la warfarina en la prevención accidentes cerebrovasculares. Esto se debe, en gran medida, a la disminución de las

## Resumen

- Los NACO mejoran la seguridad frente a los AVK.
  - Menor tasa de mortalidad por HIC.
- Pueden usarse como tratamiento de primera línea para el abordaje de urgencia de una hemorragia; los nuevos fármacos antagonistas pueden utilizarse cuando estén indicados.
- Los episodios hemorrágicos son infrecuentes con los NACO.
- Los nuevos fármacos antagonistas de los NACO son muy caros, pero su uso será mayor a medida que disminuya el uso de los AVK.

hemorragias intracraneales y potencialmente mortales. Sin duda, son más seguros en ciertos aspectos.

**Dr. Eikelboom:** Es importante que tengamos todo esto en cuenta, ya que, de lo contrario, tendremos un miedo visceral a usar estos fármacos porque “no existen antídotos concretos”. Seamos realistas: son muy seguros. Un antídoto sería la guinda del pastel.

**Dr. Patel:** Cierto. Creo que el mensaje más importante en cuanto a la seguridad es que no creamos todo lo que vemos en televisión, que continuemos tomando el fármaco que se nos ha prescrito: queremos ayudarles.

Comenzamos el programa preguntándonos si necesitamos los fármacos antagonistas. ¿Necesitamos fármacos antagonistas o son solo la guinda del pastel? Parece ser que la respuesta es la segunda opción. Los necesitamos para abordar estos casos infrecuentes y porque mejoran la práctica clínica. ¿Crees que es la respuesta correcta?

**Dr. Peacock:** Sí. Hay que acabar con el imperio de la warfarina.

Y, en ese caso, necesitaremos fármacos antagonistas.

**Dr. Patel:** Gracias por participar en este interesante debate. Gracias por participar en esta actividad.

Revise las preguntas que le hicimos al principio de la actividad y vuelva a contestarlas para saber qué ha aprendido haciendo clic en el enlace

**Obtener créditos CME.**

A continuación, encontrará el examen de CME. Por último, tómese un momento para evaluar el programa. Me gustaría volver a darles las gracias por su atención. Esperamos verles de nuevo en el futuro.

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

### El reto del efecto formativo

**¿Qué ha aprendido en esta actividad? Haga clic en el botón «Continuar» para acceder a una breve encuesta en la que verá cómo ha mejorado su conocimiento del tema tras esta actividad formativa. También puede comparar sus respuestas con las de sus compañeros.**

Medscape  
EDUCATION

the  
heart.org  
from MED

**Gracias por participar  
en esta actividad.**

Revise las preguntas que le hicimos al principio de la actividad para saber qué ha aprendido haciendo clic en el enlace **Obtener créditos CME.** A continuación, encontrará el examen de CME. Por último, tómese un momento para evaluar el programa.

Medscape  
EDUCATION

## Bibliografia

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-891.
3. Granger CB, Alexander HJ, McMurray JJ, et al. 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. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369:2093-2104.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708 .
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
8. Ruff C, 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.
9. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520.
10. Pollack CV Jr. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J*. 2015 May 18.[Epub ahead of print]
11. PRADAXA®[package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; January 2015.
12. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013; 128:360-364.
13. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013; 128:1234-1243.
14. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1736-1745.

## Abreviaturas

**FA** = Fibrilación auricular

**AMPLIFY-EXT** = Estudio sobre la eficacia y la seguridad del apixabán para el tratamiento ampliado de la trombosis venosa profunda o de la embolia pulmonar

**TPTa** = Tiempo parcial de tromboplastina activada

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

**IC** = Intervalo de confianza

**HLCR** = Hemorragia leve clínicamente relevante

**IDT** = Inhibidor directo de la trombina

**SU** = Servicio de urgencias

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

**PFC** = Plasma fresco congelado

**HIC** = Hemorragia intracraneal

**HBPM** = Heparina de bajo peso molecular

**NACO** = Anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K

**CCP** = Concentrado complejo de protrombina

**TP** = Tiempo de protrombina

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

**RE-MEDY** = Prevención secundaria de la tromboembolia venosa

**RE-SONATE** = Dabigatrán etexilato con inhibidor de la trombina por vía oral dos veces al día para la prevención a largo plazo de la TEV sintomática recidivante

**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

**EG** = Embolia generalizada

**TT** = Tiempo de trombina

**AVK** = Antagonista de la vitamina K

**TEV** = Tromboembolia venosa

**Xa** = Factor X activado

### **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 [www.medscape.org/spotlight/Emergency\\_Management\\_Bleeding\\_NOACs](http://www.medscape.org/spotlight/Emergency_Management_Bleeding_NOACs)

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con [CME@medscape.net](mailto: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](http://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