

HEMORRAGIA DIGESTIVA EN UN VARÓN DE 77 AÑOS ANTICOAGULADO CON DABIGATRAN POR FIBRILACIÓN AURICULAR

Eduardo Arellano Rodrigo.

Hospital Clínic de Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 77 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos, que consultó por melenas de 2 días de evolución sin otra sintomatología acompañante ni la ingesta de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Antecedentes personales:

El paciente era hipertenso y diabético tipo II en tratamiento farmacológico con ibersartan y metformina. Estaba afecto de una policitemia vera JAK2 V617F positiva de larga evolución en tratamiento periódico con flebotomías e hidroxiurea. Además padecía una fibrilación auricular por lo que estaba anticoagulado con dabigatran 150 mg/12 h, un anticoagulante oral directo contra la trombina. La última toma de dabigatran 150 mg había sido esta mañana, 1 hora antes de acudir a urgencias.

Exploración física:

Palidez cutáneo-mucosa. TA 140/80 mmHg. Arrítmico a 110 latidos por minuto. Auscultación cardio-pulmonar normal. Abdomen blando y depresible sin masas ni visceromegalias. Tacto rectal con melenas. Resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias:

Bioquímica: glucosa 174 mg/dL (valor normal: 65-110), creatinina 0,81 mg/dL (VN: 0,30-1,30), filtrado glomerular > 60 mL/min (VN: > 60), LDH 717 UI/L (VN: 250-450), resto normal.

Hemograma: hemoglobina 70 g/L (VN: 120-170), hematocrito 0,22 L/L (VN: 0,36-0,51), VCM 125 fL (VN: 80-100), leucocitos $12 \times 10^9/L$ (VN: 4-11), plaquetas $475 \times 10^9/L$ (VN: 130-400).

Recuento leucocitario manual: 80 % neutrófilos, 2 % eosinófilos, 10 % linfocitos, 8 % monocitos.

Morfología eritrocitaria y plaquetaria: Anisopoiquilocitosis y policromasia, se observan abundantes macrocitos, dianocitos e hipocromía. Anisocitosis plaquetaria con ocasionales plaquetas grandes.

Estudio básico de coagulación: Tiempo de protrombina (TP) 16 segundos (60 %, razón 1,33, valor normal [VN] 10-12 segundos), tiempo de trombotina parcial activada (TTPa) 38 segundos (VN 30-32 segundos), fibrinógeno 3 g/L (VN 2-4 g/L).

Evolución: Se suspendió inmediatamente el tratamiento anticoagulante y se transfundieron dos concentrados de hemáties. Un hemograma realizado hace 1 mes mostraba una hemoglobina de 139 g/L y un hematocrito de 0,41 L/L. Se realizó una fibrogastroscoopia urgente que mostró pequeñas erosiones en curvatura menor e incisura gástrica (Figura 1). El test del aliento fue positivo para *Helicobacter pylori* por lo que se inició triple terapia erradicadora.



Figura 1: Hallazgos durante la realización de la fibrogastroscoopia urgente. Se observan múltiples erosiones de pequeño tamaño localizadas en curvatura menor e incisura gástrica.

Tras realizar un TTPa mezcla con plasma normal, éste permaneció alargado (37 segundos), debido a la presencia de un inhibidor de origen farmacológico tipo dabigatran. El tiempo de trombina fue incoagulable (VN 20-24 segundos), mientras que el tiempo de reptilasa fue normal (18 segundos, VN 18-20 segundos).

Aunque el paciente estaba estable, no presentó nuevos episodios de sangrado y la hemoglobina no había descendido, se determinó la concentración plasmática de dabigatran mediante el tiempo de trombina diluida (TTd). Dada la extrema sensibilidad del TT al efecto inhibidor de dabigatran (mediada por su actividad anti-IIa o anti-trombina), el diseño de esta técnica viene determinado por una dilución de la muestra con plasma normal (razón de 1:8-1:20) para prolongar los tiempos de coagulación. Gracias al uso de 3 calibradores de concentración conocida de dabigatran (de 40, 250 y 500 ng/mL) se construyó una curva de calibración para cuantificar la concentración de la muestra de nuestro paciente. Se utilizaron dos controles comerciales y una muestra de un paciente con una concentración de dabigatran conocida. Como se aprecia en la figura 2, el TTd del plasma problema era de 50 segundos que correspondía con una concentración plasmática de dabigatran de 150 ng/mL (intervalo de concentración máxima entre 60 y 443 ng/mL tras ingesta de dabigatran 150 mg/12 h). A las 12 horas de la ingesta, el TP era normal, el TTPa de 33 segundos, el tiempo de trombina de 38 segundos con una concentración de dabigatran de 30 ng/mL (intervalo de concentración mínima entre 31 y 225 ng/mL tras ingesta). A las 24 h tras la última toma, todas las pruebas básicas eran normales, incluyendo el TT y la concentración de dabigatran era indetectable (< 5 ng/mL).

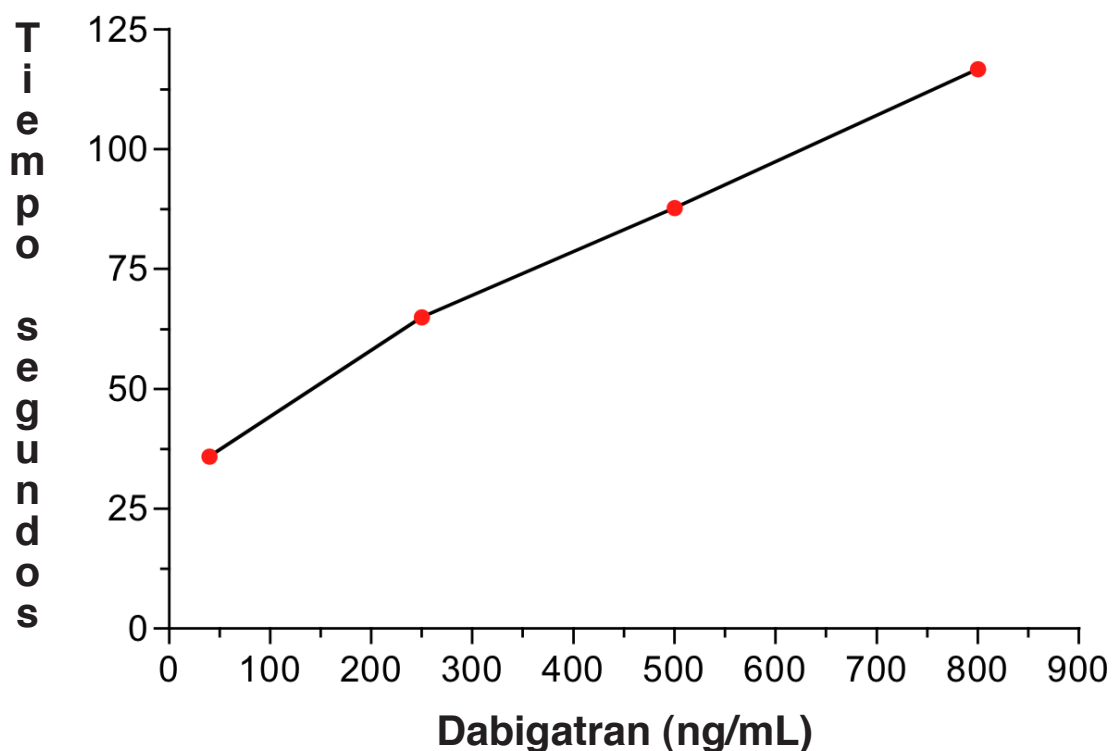


Figura 2: Curva de calibración para la determinación de la concentración de dabigatran (en ng/mL) mediante el tiempo de trombina diluido (en segundos).

RESOLUCIÓN DEL CASO

En resumen, se trata de un paciente afecto de policitemia vera y fibrilación auricular anticoagulado con dabigatran que consulta por hemorragia digestiva alta debida a erosiones gástricas e infección por *H. pylori* sin repercusión hemodinámica.

Los nuevos anticoagulantes orales, o mejor conocidos como anticoagulantes orales directos (ACOD), anticoagulantes orales dirigidos o anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K incluyen los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores directos del factor X activado (Xa) (rivaroxaban, apixaban o edoxaban). A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) tienen una farmacocinética y farmacodinamia predecible, una semivida menor (aproximadamente de 12 horas), sin interferencias dietéticas, escasas interacciones farmacológicas y no precisan de un control de laboratorio para ajustar su dosis (ver Tabla 1). La eliminación renal de estos fármacos sigue un patrón decreciente, siendo mayor para dabigatran y rivaroxaban, y menor para edoxaban y apixaban. La eficacia de los ACOD en la prevención del ictus o embolia sistémica en la fibrilación auricular en comparación con la warfarina es similar o superior para ciertos fármacos como dabigatran o apixaban. No obstante, aunque el riesgo de sangrado intracerebral es menor para los ACOD en general, el riesgo de hemorragia digestiva es más elevado para dabigatran y rivaroxaban. Nuestro paciente presentaba una hemorragia digestiva alta grave (por la caída de 2 puntos hemoglobina) por erosiones gástricas causadas por la infección por *H. pylori*, el tratamiento anticoagulante con dabigatran (que además se asocia a dispepsia no ulcerosa) y la propia policitemia vera que conlleva también un mayor riesgo hemorrágico.

En determinadas situaciones clínicas, tales como la hemorragia, traumatismo, cirugía urgente o ictus será necesario un control de laboratorio de los pacientes tratados con ACOD para valorar la concentración y la eventual reversión del efecto anticoagulante. Si nos centramos en el sangrado, habrá que valorar la gravedad del mismo (caída de la hemoglobina, hemorragia en órgano vital, inestabilidad hemodinámica), tiempo transcurrido desde la última ingesta, presencia de insuficiencia renal o hepática. Debido a su corta semivida (de aproximadamente 12 horas), el manejo habitualmente es expectante, incluyendo soporte transfusional, carbón activado si hay ingesta reciente y otras medidas adicionales. El paciente presentado aquí tenía un sangrado mayor pero sin inestabilidad hemodinámica y el manejo fue conservador sin utilizar agentes para revertir el efecto anticoagulante. En situaciones de compromiso vital se pueden utilizar concentrados de complejos protrombínicos que contienen factores vitamino K dependientes, y más recientemente se ha aprobado un antídoto para dabigatran, denominado idarucizumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el fármaco. Andexanet alfa, otro antídoto en desarrollo, es una molécula recombinante de factor Xa que no presenta actividad catalítica (es inactivo) pero tiene gran afinidad para rivaroxaban o apixaban y contrarresta su efecto anticoagulante de inmediato.

Variables	Antagonistas de la vitamina K	Anticoagulantes orales directos
Diana	Epóxido reductasa de la vitamina K	Factor IIa o factor Xa
Fármacos	Acenocumarol Warfarina	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Inicio del efecto	Lento	Rápido
Dosis	Muy variable	Fija
Interacción con dieta	Sí	No
Interacción con fármacos	Muchos	Pocos
Monitorización	Sí	No
Semivida	Prolongada	Corta
Indicaciones	Fibrilación auricular Enfermedad tromboembólica Prótesis mecánicas cardíacas Otras	Fibrilación auricular Enfermedad tromboembólica
Riesgo de hemorragia intracraneal	Aumentado	Disminuido
Precio	Barato	Caro
Antídoto	Sí Vitamina K Plasma fresco Complejo protrombínico	Sí Idarucizumab Andexanet

Elaborada a partir de Escolar y Kovacs.

Tabla 1: Comparación de las principales propiedades de los anticoagulantes tipo antagonistas de la vitamina K y los antagonistas directos de los factores activados de la coagulación.

Prueba de coagulación	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Tiempo de protrombina	↑	↑↑	(↑)	↑↑
Tiempo de tromboplastina parcial activada	↑↑	↑	(↑)	↑
Tiempo de trombina	↑↑↑	-	-	-
Tiempo de reptilase	-	-	-	-
Fibrinógeno	(↓)	-	-	-

↑ Ligera prolongación del tiempo de coagulación; ↑↑ Moderada prolongación del tiempo de coagulación; ↑↑↑ Marcada prolongación del tiempo de coagulación; (↑) Ligera prolongación o ausencia de prolongación del tiempo de coagulación; - No efecto (ausencia de prolongación del tiempo de coagulación); (↓) Discreta disminución o no efecto.
Modificada de Adcock, Cuker, Douxfils, Favalaro y Lippi.

Tabla 2: Resumen del efecto de los anticoagulantes orales directos sobre las pruebas básicas de coagulación.

Las pruebas de laboratorio de control para estos fármacos se pueden dividir en cualitativas, que nos indican la presencia del fármaco y en cuantitativas que miden su concentración. Hay que destacar que la sensibilidad de estas pruebas varía según el fármaco estudiado, reactivo y equipo utilizado. En nuestro paciente, a las dos horas tras la ingesta de dabigatran presentaba un TP mínimamente alargado, un TTPa prolongada y un TT incoagulable. Este es un patrón típico del efecto de dabigatran sobre las pruebas de coagulación básicas. Esto es, si el TTPa y el TT son normales se puede afirmar que no existe efecto anticoagulante de dabigatran en un determinado paciente. De hecho, el efecto de dabigatran sobre el TTPa es curvilíneo y su prolongación pronunciada se ha asociado a un aumento del riesgo hemorrágico. La respuesta al TT es lineal pero con respuesta excesiva, como se demostraba en el presente caso. En la Tabla 2 se ofrece un resumen del efecto de los ACOD sobre las pruebas básicas de coagulación.

Si nos centramos en las pruebas cuantitativas, la técnica de referencia es la cromatografía líquida de alta precisión seguida de espectrometría de masas, pero debido a la utilización de personal especializado y utillaje complejo no está disponible en todos los centros. Como se aprecia en la Tabla 3, para la cuantificación de dabigatran se han propuesto varias técnicas, tales como el tiempo de ecarina, la actividad anti-IIa y el TTd. El tiempo de ecarina es un tiempo de trombina modificado y consiste en la utilización de ecarina procedente de la víbora *Echis carinatus* que activa al factor II para formar meizotrombina, un derivado inestable, que a su vez transforma el fibrinógeno a fibrina. Se prefiere la técnica con sustrato cromogénico que está más estandarizada y difundida. La determinación de la actividad anti-IIa no es aconsejable dado que está pendiente de estandarización y validación más amplia. El TTd está recomendada por la International Society of Thrombosis and Haemostasis debido a su mayor sensibilidad, estandarización y frecuente uso. No obstante, requiere de personal entrenado y calibradores y controles disponibles. En nuestro paciente se cuantificó la concentración con el TTd con sus calibradores apropiados y siempre presentaba concentraciones en rango terapéutico según la semivida del fármaco. En la práctica nos podemos encontrar situaciones clínicas con insuficiencia renal con acumulación de dabigatran y concentraciones supratrapéuticas del mismo, debido a su eliminación fundamentalmente renal (80 %). Concretamente, dabigatran se puede eliminar mediante diálisis. Para la determinación de la concentración de los fármacos inhibidores del factor Xa se recomienda la utilización de la actividad anti-Xa cromogénica con calibradores específicos para dicho fármaco (ver Tabla 3).

Finalmente, en la práctica nos podemos encontrar una prolongación de las pruebas básicas de coagulación sin conocer el fármaco utilizado por el paciente. En esta situación, en los casos con un TTPa más prolongado que el TP, procederemos a utilizar el TT como primera prueba de cribado, para valorar si existe efecto mediado por dabigatran, mientras que si el TP es más prolongado que el TTPa con un TT normal, la actividad anti-Xa será la prueba de elección para valorar la presencia de inhibidores contra el factor Xa. No obstante esto puede variar ostensiblemente según la sensibilidad de los reactivos y utillaje utilizados para

las pruebas básicas. Algunos autores han propuesto añadir idarucizumab a las muestras de plasma para revertir el efecto anticoagulante de dabigatran y evitar que éste interfiera en las pruebas de coagulación.

Fármaco	Prueba	Utilidad	Experiencia	Sensibilidad	Reactivos
<i>Dabigatran</i>	Tiempo de trombina diluido	Probada: estima las concentraciones plasmáticas	Se requiere. Calibradores y controles	10 ng/mL	HYP Hemoclot DG-Clot DTI Technoclot DTI
	Tiempo de coagulación con ecarina	Limitada: pendiente de estandarización y validación	Se requiere. Mayor variabilidad que requiere calibradores y controles	15 ng/mL	STA-ECT
	Tiempo de ecarina cromogénico	Probada: estima las concentraciones plasmáticas	Se requiere. Calibradores y controles	10 ng/mL	STA-ECA Haemosys-ECA-T
	Actividad anti-IIa cromogénica	Limitada: pendiente de estandarización y validación	Se requiere. Mayor variabilidad que requiere calibradores y controles	15 ng/mL	DTI-Chrom anti-IIa
<i>Rivaroxaban</i> <i>Apixaban</i> <i>Edoxaban</i>	Actividad anti-Xa cromogénica	Probada: estima las concentraciones plasmáticas	Se requiere. Calibradores y controles. Sin AT exógena	10 ng/mL	STA-liquid anti-Xa DG-Chrom anti-Xa Tecnochrom anti-Xa Biophen LRT anti-Xa

Modificada de Douxfils, Favaloro y Lippi.

Tabla 3: Resumen de las pruebas para determinar la concentración de los anticoagulantes orales directos.

RECORDAR QUE:

1. Los anticoagulantes orales directos incluyen los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores directos del factor X activado (rivaroxaban, apixaban o edoxaban).
2. Los anticoagulantes orales directos tienen una farmacocinética y farmacodinámica predecible, escasas interacciones farmacológicas y no precisan de un control de laboratorio para ajustar la dosis.
3. En determinadas situaciones clínicas, tales como la hemorragia, traumatismo, cirugía urgente o ictus será necesario un control de laboratorio de los pacientes tratados con anticoagulantes orales directos para valorar su concentración.
4. Un patrón típico del efecto de dabigatran sobre las pruebas de coagulación básicas incluye un TP mínimamente alargado, un TTPa prolongada y un TT alargado o incoagulable.
5. El uso del TTd está recomendado para la cuantificación de dabigatran mientras que actividad anti-Xa cromogénica se debe utilizar para medir la concentración de los fármacos inhibidores del factor Xa.

BIBLIOGRAFÍA

Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):7-12.

Arellano Rodríguez E. Interpretación práctica de la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada. *Ed Cont Lab Clín* 2010; 15:1-10.

Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anti-coagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159:427–9.

Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756–60.

Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 16;64(11):1128-39.

Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015 Dec 5;2015(1):117-24.

Doux fils J, Mani H, Minet V, Devalet B, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Non-VKA Oral anticoagulants: Accurate measurement of plasma drug concentrations. *Biomed Res Int.* 2015;2015:345138.

Escolar G, Carne X, Arellano-Rodrigo E. Dosing of rivaroxaban by indication: getting the right dose for the patient. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(10):1665-77.

Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:208–227.

Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, et al. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1601–1605.

Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, Taylor JM, Whinna HC, Winkler AM, Moll S. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1493–1502.

Helin TA, Lemponen M, Hjemdahl P, Rönquist-Nii Y, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. From laboratory to clinical practice: Dabigatran effects on thrombin generation and coagulation in patient samples. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):154-60.

Jacquemin M, Toelen J, Schoeters J, van Horenbeeck I, Vanlinthout I, Debasse M, Peetermans M, Vanassche T, Peerlinck K, van Ryn J, Verhamme P. The addition of idarucizumab to plasma samples containing dabigatran allows the use of routine coagulation assays for the diagnosis of hemostasis disorders. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2087-92.

Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, Davidson BL, Giugliano RP, Granger CB, Jaffer AK, Mehta BH, Nutescu E, Williams KA. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 7;65(13):1340-60.

Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):185–197.

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20.

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2413-24.

GRUPO DE TRABAJO DE BIOLOGIA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Gabriela Gutiérrez, Cristian Morales, M^a Elena Redin, Maite Serrando, Salvador Orient, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Abril 2016 (recibido para publicación Abril 2016).