



## EDITORIAL

### Qué hacer ante una cirugía urgente en pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa



### How to proceed with an urgent surgery in patients taking direct-action oral anticoagulants

V. Roldán\* y V. Vicente

*Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, España*

Recibido el 25 de mayo de 2016; aceptado el 31 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 30 de junio de 2016

#### Introducción

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen un efecto selectivo en un único factor de la coagulación, actuando de forma directa y reversible, y obviando las propiedades farmacológicas desfavorables de los fármacos anti-vitamina K, tales como una estrecha ventana terapéutica, numerosas interferencias tanto farmacológicas como dietéticas, regulación genética que condiciona una variabilidad de dosis entre los diferentes individuos y la necesidad de realizar controles analíticos periódicos. Actualmente son 3 los fármacos autorizados en nuestro país, dabigatrán (inhibidor directo de la trombina o factor II activado), rivaroxabán y apixabán, que son inhibidores directos del factor X activo (FXa).

Clásicamente, a la hora de programar un procedimiento invasivo electivo en un paciente anticoagulado, teníamos en cuenta el riesgo trombótico del paciente y el riesgo hemorrágico del procedimiento. Ahora en el caso de los ACOD es muy importante, además, tener en cuenta la función renal por el aclaramiento de dichos fármacos a ese nivel. Ello permitirá diseñar una estrategia de retirada del fármaco

anticoagulante que permita realizar el procedimiento invasivo minimizando el riesgo trombótico y hemorrágico. De esa forma, se han publicado diversas guías y recomendaciones para el manejo de estas situaciones<sup>1,2</sup>.

#### Los anticoagulantes orales de acción directa y la cirugía urgente

La información publicada al respecto es escasa y de tipo general, y las recomendaciones hacen referencia a suspender el fármaco, retrasar al máximo la cirugía y remitir al paciente a un centro especializado. Por tanto, siempre que se pueda, lo más seguro para el paciente es retrasar al máximo el procedimiento, y así dar tiempo para eliminar el fármaco. Para ello es primordial saber cuándo fue la última toma del fármaco y la función renal del paciente. Si la ingesta del fármaco ha sido en las 2 h previas, la administración de carbón activado puede ayudar a eliminar del mismo<sup>3</sup>.

#### Pruebas de laboratorio

Los ACOD tienen una farmacocinética y farmacodinámica predecible, que permite su administración a una dosis fija, sin necesidad de monitorización del efecto

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vroldans@um.es](mailto:vroldans@um.es) (V. Roldán).

anticoagulante. Sin embargo, tal y como viene recogida en las recomendaciones del subcomité de estandarización del tratamiento anticoagulante, en determinadas ocasiones puede ser necesario medir dicho efecto. Entre esas situaciones se encuentra la necesidad de cirugía urgente<sup>4</sup>.

Los tiempos de coagulación de rutina (tiempo de protrombina [TP] y tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPA]) suelen ser sensibles a la presencia de los ACOD, pero carecen de especificidad, y son altamente dependientes del tipo de reactivo y el coagulómetro utilizado.

El TTPA es sensible a dabigatrán. En los pacientes que reciben 150 mg/12 h, la ratio de TTPA en el momento pico del fármaco suele ser de 2 veces el tiempo de controles sanos, y la media aproximadamente 1,5 veces. Es una medida que indica la presencia del fármaco, pero no debe ser usado como medida de los niveles del mismo. El TP apenas es sensible a la presencia del fármaco salvo a dosis muy elevadas, y mientras que el tiempo de trombina es extremadamente sensible al mismo, de tal forma que un tiempo de trombina normal, prácticamente excluye la presencia de niveles clínicamente significativos de dabigatrán en plasma<sup>2,4</sup>.

Por el contrario, el TTPA apenas es sensible a la presencia de los inhibidores directos de factor Xa, mientras que el TP sí lo es. Un TP normal, realizado con una tromboplastina de alta sensibilidad, excluye la presencia de niveles clínicamente significativos de rivaroxabán en plasma<sup>2,4</sup>, los datos sobre apixabán son escasos, pero el TP no parece verse afectado por la presencia del fármaco<sup>5</sup>. En ambos casos, tanto dabigatrán como rivaroxabán, ante una ratio de TTPA o de TP, respectivamente superior a 1,2, se recomienda retrasar la cirugía 12 h, aproximadamente.

## Antídotos y fármacos generadores de trombina

La potencial eficacia de fármacos generadores de trombina (tipo complejo protrombínico activado o no al factor VII recombinante activo) para contrarrestar el efecto de los nuevos anticoagulantes, está basado en estudios *in vitro*, experimentación animal o estudios en individuos sanos, junto con la publicación ocasional de casos clínicos. Respecto al complejo protrombínico activado, no hay experiencia en su uso fuera de los pacientes hemofílicos y las dosis recomendadas son bastante superiores a las habituales (30-50 U/kg), lo cual, unido a la ausencia de datos de seguridad en la población de pacientes anticoagulados hacen poco recomendable su uso. La utilización del factor VII recombinante está fuera de ficha técnica, ya que no se recomienda su uso en pacientes anticoagulados por la posible alta tasa de episodios tromboembólicos. El complejo protrombínico de 4 factores, no activado, se perfila como la opción más segura, aunque no está clara la dosis (se sugiere administrar 50 U/kg, lo que es sensiblemente superior a la utilizada con los fármacos anti-vitamina K) y su efecto es difícil de medir. Hay que decir que estos fármacos prohemostáticos no alteran la eliminación del anticoagulante. Solo deben utilizarse en caso de sangrado incoercible durante o poscirugía,

pero no de forma profiláctica en un paciente con ACOD que precisa una cirugía no demorable<sup>3,5-7</sup>.

Dabigatrán ya tiene disponible para su uso un antídoto específico. Es un anticuerpo humanizado (fragmento de la región variable) que se une y neutraliza la acción anticoagulante de dabigatrán, ya que se une con una elevada afinidad, tanto al que se encuentra libre en plasma como al que ya está bloqueando la trombina. Gracias a los resultados del ensayo RE-VERSE AD ya está disponible para su uso<sup>8</sup>. Se administran 2 dosis de 2,5 g separados por 15 min. En el ensayo, el grupo de pacientes que recibió el antídoto por precisar una cirugía urgente, la media en empezar la cirugía fue de 1,7 h, y no hubo ningún sangrado posquirúrgico. El antídoto para los fármacos anti-Xa es el andexanet alfa, se trata de un factor X modificado, que carece de efecto sobre la hemostasia, pero sí se puede unir al fármaco anti-Xa bloqueándolo. Actualmente solo se han comunicado resultados en sujetos sanos<sup>9</sup>.

Los ACOD son fármacos seguros y eficaces. Durante todo este tiempo hemos ganado en experiencia en el manejo de los mismos. Actualmente con el desarrollo de los antídotos ganamos en seguridad, sobre todo en situaciones de sangrado incoercible y cirugía urgente que no se puede demorar.

## Bibliografía

1. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-62.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
3. Pernot G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al., Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:382-93.
4. 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, doi: 10.1111/jth.12149. [Epub ahead of print].
5. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:117-24.
6. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: Current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1736-45.
7. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Antithrombotic therapy and invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;369:1079-80.
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
9. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-24.