



Foro
DEBATE MULTIDISCIPLINAR
EN TROMBOSIS

MEJOR PERFIL DE SEGURIDAD
DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES
DE ACCIÓN DIRECTA

Coordinadores

Inmaculada Roldán
María Alonso de Leciñana
Raquel Barba
José Antonio Páramo



Mejor perfil de seguridad
de los anticoagulantes orales
de acción directa

© Copyright 2018. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
Tel. 917820030
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

“Shire Pharmaceutical Ibérica ha contribuido parcialmente a la financiación de esta obra, la cual se contempla como formación médica continuada. Las opiniones recogidas en la misma son libremente sustentadas por los autores y pueden no coincidir con las de Shire Pharmaceutical Ibérica”

ISBN: 978-84-17046-60-6
Depósito Legal: M-4962-2018

Impreso en España
Printed in Spain

| FORO | Debate Multidisciplinar
en Trombosis

Mejor perfil de seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa



Sumario

CARDIOLOGÍA

Perfil de seguridad de los anticoagulantes directos:
¿los pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de sangrado
están mejor protegidos con anticoagulantes directos?

Inmaculada Roldán, Francisco Marín 7

NEUROLOGÍA

Uso de los anticoagulantes de acción directa en pacientes
con antecedentes de hemorragia cerebral

Ana Morales, María Alonso de Leciñana 17

MEDICINA INTERNA

Hemorragia digestiva y anticoagulantes orales de acción directa

Luciano López Jiménez, José María Cepeda Rodrigo 27

SETH

¿Cómo actuamos en caso de sangrado? Uso de antídotos

Pere Domenech, José Antonio Páramo 37

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS: ¿LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y ALTO RIESGO DE SANGRADO ESTÁN MEJOR PROTEGIDOS CON ANTICOAGULANTES DIRECTOS?

Inmaculada Roldán^{1,2}, Francisco Marín^{2,3}

¹Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. IdiPaz. Madrid

²Grupo de Trombosis Cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología.

³Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. CIBER-CV. Murcia

INTRODUCCIÓN

En 2009, con la disponibilidad clínica del primer anticoagulante directo (ACOD), el inhibidor de la trombina dabigatrán, se inicia un nuevo camino más fácil en la prevención de ictus en los pacientes con fibrilación auricular (FA) sin estenosis mitral moderada-severa o prótesis valvular mecánica. Esta estrategia terapéutica se amplió paulatinamente con la aparición de otros tres nuevos ACODs, esta vez inhibidores del FXa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), que han hecho que en la actualidad el tratamiento preventivo del ictus en pacientes con FA sea tan eficaz como el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), sobre todo más seguro y además de mucho más fácil manejo.

Desde que comenzó hace ya más de 50 años el uso rutinario de los AVK en prevención del ictus, la principal preocupación de los profesionales ha sido sin duda el riesgo de hemorragia mayor y, sobre todo, de hemorragia intracraneal, que llevan asociados estos fármacos. Si bien la incidencia de hemorragia intracraneal con AVK no es elevada, la mortalidad de este evento es altísima (1). La principal aportación de los cuatro ACODs disponibles en la actualidad es precisamente su seguridad, pues disminuyen el riesgo de hemorragia intracerebral a la mitad con respecto a los AVK (2-5). Desafortunadamente, el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) actual (6) no permite la prescripción inicial de los ACODs, ni siquiera en pacientes con riesgo hemorrágico elevado, donde su razón de ser es más evidente.

Este trabajo tiene como objetivo exponer sucintamente las evidencias científicas disponibles en la actualidad, procedentes tanto de los estudios pivotaes como de los de vida real, que demuestran y confirman el mejor perfil de seguridad

de los ACODs frente a los AVK. Además, considerando que en nuestro ámbito sanitario la financiación universal de la prescripción de ACODs está sometida a control administrativo, este análisis pretende concienciar de la necesidad de instaurar la preferencia de empleo de ACODs en los pacientes con elevado perfil de riesgo hemorrágico, como recomiendan las guías europeas de práctica clínica (7).

¿DE QUÉ PACIENTES HABLAMOS?

Son pacientes con FA sin estenosis mitral moderada-severa o prótesis valvular mecánica, pero que frecuentemente presentan enfermedad cardiaca estructural y otras entidades crónicas. Son enfermos que asocian una importante morbimortalidad con aumento de mortalidad y riesgo de ictus, insuficiencia cardiaca, demencia, etc. El 30 % de los ictus tienen su origen en la FA, incluso si es silente y se acompañan de peor pronóstico. Estos pacientes sufren un índice elevado de ingresos y generan un incremento considerable del coste sanitario (8-10). Por todo ello, dependiendo de su riesgo trombotico estimado por la escala CHA₂DS₂VASc (7), precisan de anticoagulación preventiva de por vida, tratamiento que no está exento de complicaciones, como la hemorragia mayor y la temida hemorragia intracranial.

Nos centraremos en el presente artículo en aquellos pacientes que precisan tratamiento anticoagulante y tienen añadido un elevado riesgo de sangrado, ya sea estimado mediante una puntuación ≥ 3 en la escala HAS-BLED (7), o por la presencia de factores de riesgo hemorrágico modificables, según recomienda la última versión de la guía europea de FA (7) (Tabla I).

En cualquiera de los casos, son pacientes que frecuentemente comparten factores de riesgo de ictus y de sangrado y, por tanto, en ellos hay que extremar especialmente el cuidado y manejo del tratamiento antitrombotico y de los factores de sangrado evitables o mejorables. Se ha demostrado de forma consistente que estos enfermos se benefician de fármacos anticoagulantes con demostrado mejor perfil de seguridad que los AVK y deben recibir, por tanto, ACODs de forma preferente cuando inician terapia anticoagulante.

MEJOR PERFIL DE SEGURIDAD DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN ESTUDIOS PIVOTALES

Los estudios randomizados (ER) constituyen el método más riguroso para analizar la efectividad de un tratamiento para una enfermedad específica y minimizan la posibilidad de que el efecto del tratamiento se deba a factores de confusión.

TABLA I.

Factores asociados con un incremento del riesgo hemorrágico

Hipertensión (especialmente la arterial sistólica)
INR lábil o tiempo en rango terapéutico < 60 %
Medicación que predispone al sangrado (fármacos antiagregantes y antiinflamatorios)
Consumo excesivo de alcohol
Anemia
Deterioro de la función renal, o trasplante renal
Deterioro de la función hepática
Plaquetopenia o alteración de la función plaquetaria
Edad > 65 años
Antecedente de sangrado mayor
Ictus previo
Malignidad
Factores genéticos predisponentes
Biomarcadores (troponina de alta sensibilidad, factor 15 de diferenciación de crecimiento, aclaramiento de creatinina)
INR: <i>International Normalized Ratio</i>

Los ER y sus metaanálisis representan la evidencia científica de más alta calidad y son la base de la realización de las guías clínicas de las organizaciones sanitarias (11). Veamos qué perfil de seguridad nos indican los estudios pivotaes de los cuatro ACODs de que disponemos:

- En el estudio RE-LY (*Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy*) (2), de no inferioridad de comparación de dabigatrán frente a warfarina, se incluyeron 18.113 pacientes y se estudiaron dos dosis del fármaco: 110 mg y 150 mg/12 horas. Los resultados de seguridad demostraron una incidencia de hemorragia mayor del 3,36 % por año en el grupo de warfarina, comparado con un 2,71 % por año en el grupo que recibió 110 mg de dabigatrán ($p = 0,003$), que supone una reducción del 20 % y 3,11 % por año en el grupo de 150 mg de dabigatrán ($p = 0,31$). La incidencia de ictus hemorrágico fue de 0,38 % por año en el grupo de warfarina, comparado con un 0,12 % por año con 110 mg de dabigatrán ($p < 0,001$) y 0,10 % por año con la dosis de 150 mg de dabigatrán ($p < 0,001$). La incidencia de sangrados mayores gastrointestinales fue mayor con dabigatrán 150 mg que con warfarina (1,51 % vs. 1,02 %; HR 1,50; IC 95 %, 1,19-1,89), con un incremento relativo frente a AVK del 48 %.

- El estudio ROCKET-AF (*Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*) (3) incluyó 14.264 pacientes, en los que se comparó rivaroxabán 20 mg/día frente a warfarina con un diseño de no inferioridad, y se evidenció que la incidencia de sangrado mayor era similar en el grupo de rivaroxabán y warfarina (3,6 % y 3,4 %, respectivamente; $p = 0,58$). El sangrado fatal y en órganos críticos era menos frecuente en el grupo de rivaroxabán. Asimismo, la hemorragia intracraneal era significativamente menos frecuente en el grupo que recibió rivaroxabán frente a warfarina (0,5 % vs. 0,7 % por año; HR 0,67; IC 95 % 0,47-0,93; $p = 0,02$). El sangrado mayor gastrointestinal era por el contrario más frecuente con rivaroxabán que con warfarina (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$) con un incremento relativo del 46 %.
- En el estudio ARISTOTLE (*Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation*) (4), que incluyó 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo de ictus, se comparó apixabán 5 mg/12 horas frente a warfarina, y se demostró una reducción significativa del 31 % de sangrados mayores en el grupo de apixabán vs. warfarina (2,13 % vs. 3,09 % por año respectivamente (HR 0,69; IC 95 % 0,60-0,80; $p < 0,001$). La incidencia de ictus hemorrágico fue también significativamente menor en el grupo de apixabán frente al de warfarina (0,24 % vs. 0,47 % por año, HR 0,51; IC 95 % 0,35-0,75; $p < 0,001$). Además, se encontró una reducción no significativa de un 11 % de hemorragia gastrointestinal de apixabán vs. warfarina.
- Edoxabán, en dos dosis de 60 y 30 mg/día, se comparó frente a warfarina en el estudio ENGAGE-AF-TIMI 48 (*Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation–thrombolysis in myocardial infarction*) (5) de no inferioridad, que incluyó 21.105 pacientes. La incidencia anual de hemorragia mayor fue de 3,43 % con warfarina vs. 2,75 % con la dosis alta de edoxabán (HR 0,80; IC 95 % 0,71-0,91; $p < 0,001$) y 1,61 % con la dosis baja (HR 0,47; IC95 % 0,41-0,55; $p < 0,001$). La incidencia de hemorragia intracraneal, con riesgo para la vida y hemorragia mayor más hemorragia no mayor pero clínicamente relevante fue de 0,78 %, 0,85 % y 13,02 %, respectivamente, con warfarina, frente a 0,40 %, 0,39 % y 11,10 %, respectivamente, con la dosis alta de edoxabán y 0,25 %, 0,26 % y 7,97 %, respectivamente, con la dosis baja ($p < 0,001$). La tasa anual de hemorragia mayor gastrointestinal fue más elevada con la dosis más alta de edoxabán que con warfarina (1,51 % vs. 1,23 %), pero inferior con la dosis menor (0,82 %).
- Por último, disponemos de un metaanálisis riguroso que incluye a los 71.683 pacientes de los cuatro estudios pivotaes anteriormente referidos y cuyos resultados han hecho más comprensible el papel de los ACODs en la prevención

del ictus en pacientes con FA. Efectivamente, Ruff y cols. (12) demostraron que los ACODs disminuyen significativamente el ictus y el embolismo sistémico en un 19 % comparado con warfarina (RR 0,81, IC 95 % 0,73-0,91; $p < 0,0001$), principalmente por la disminución del ictus hemorrágico. Además, los ACODs en comparación con warfarina disminuyen significativamente todas las causas de mortalidad y la hemorragia intracraneal, y aumentan sin embargo el sangrado gastrointestinal (Tabla II).

TABLA II.

Metaanálisis que compara los eventos entre los ACODs y AVK

	ACOD, n = 29.292	AVK, n = 29.221	RR IC 95 %	p
Eficacia				
Ictus isquémico	665	724	0,92 (0,83-1,02)	0,10
Ictus hemorrágico	130	263	0,49 (0,38-0,64)	< 0,0001
Mortalidad total	2.022	2.245	0,90 (0,85-0,95)	0,0003
Seguridad				
Hemorragia intracraneal	204	425	0,48 (0,39-0,59)	< 0,0001
Sangrado gastrointestinal	751	591	1,25 (1,01-1,55)	0,043

En resumen, las evidencias científicas derivadas de los estudios pivotaes y su metaanálisis confirman que la prevención del ictus en pacientes con FA es una estrategia más segura cuando se utilizan los cuatro ACODs disponibles frente a los AVK.

El mundo real confirma el mejor perfil de seguridad de anticoagulantes de acción directa. Sin embargo, los ER tienen limitaciones debido a los estrictos criterios de inclusión y exclusión de pacientes que impiden hacer extensibles las conclusiones a enfermos, generalmente más ancianos, con más comorbilidad y peor adherencia a los tratamientos. Así, los estudios de vida real o de Fase IV (13), como registros prospectivos o retrospectivos, bases de datos de seguros médicos o historias clínicas electrónicas, ayudan a complementar la evidencia de los ER, al identificar, por ejemplo, riesgo adicional en el tratamiento o grupo de pacientes específico.

Disponemos en la actualidad de múltiples estudios de vida real y de un importante metaanálisis de ellos con un número notable de pacientes de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. No tenemos, sin embargo, datos en este sentido de edoxabán, puesto que el estudio ETNA-AF de Fase IV de este fármaco está aún en marcha. No podemos describir detalladamente en este apartado los resultados que confirman

el perfil de seguridad de los estudios pilotos, pero sí comentar los hallazgos de un riguroso metaanálisis recientemente publicado (14). Este metaanálisis tenía como objetivo realizar una revisión sistemática de los grandes estudios de calidad en Fase IV de vida real, que comparan los ACODs con AVK, y valoran eficacia y seguridad. Finalmente, se incluyeron 28 estudios que cumplían los criterios de inclusión para el presente análisis, 24 con dabigatrán, 14 con rivaroxabán y 7 con apixabán.

RESULTADOS REFERIDOS A LA SEGURIDAD DE LOS TRES ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA VALORADOS FRENTE A ANTAGONISTAS VITAMINA K

Dabigatrán

Comparado con AVK, dabigatrán se asoció significativamente con una menor incidencia de hemorragia intracraneal en 12 estudios, con un total de 600.855 pacientes (HR 0,42; IC 95 % 0,37-0,49) (15-26). No se encontraron diferencias significativas de hemorragia mayor entre dabigatrán y AVK en 13 estudios que incluían un total de 348.896 pacientes (HR 0,83; IC 95 % 0,65-1,05) (17,19-21,23-25,27-31). La hemorragia mayor gastrointestinal fue investigada en 10 estudios con 537.770 pacientes, que reportaron una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal con dabigatrán vs. AVK (HR 1,20; IC 95 % 1,06-1,36) (15-20,23-26).

Rivaroxabán

Rivaroxabán, comparado con AVK, se asoció a una incidencia significativamente menor de hemorragia intracraneal en 7 estudios, con un total de 136.2211 pacientes analizados, (HR 0,64; IC 95 % 0,47-0,86) (16,19,22,24,32-34). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor entre rivaroxabán y AVK en 8 estudios con 167.532 pacientes (HR 1,00; IC 95 % 0,92-1,08) (19,24,25,27,29,30,32,34). Se identificaron cuatro estudios con 71.368 pacientes, que analizaron la incidencia de hemorragia mayor gastrointestinal. Se comprobó una incidencia de sangrado mayor gastrointestinal significativamente más frecuente con rivaroxabán vs. AVK (HR 1,24; IC 95 % 1,08-1,41) (16,24,32,34).

Apixabán

Apixabán comparado con AVK se asoció a una incidencia significativamente menor de hemorragia intracraneal en cuatro estudios, que incluyeron un total de 66.482 pacientes (HR 0,45; IC 95 % 0,31-0,63) (19,22,24,33), menor incidencia

de hemorragia gastrointestinal mayor en dos estudios con 33.323 pacientes (HR 0,63; IC 95 % 0,42-0,95) (18,23); y menor tasa de hemorragia mayor en cuatro estudios que incluían 89.036 pacientes (HR 0,55; IC 95 % 0,48-0,63) (19,24,25,29).

En resumen, el presente metaanálisis de estudios de vida real muestra que dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparados con AVK se asocian a menor incidencia de hemorragia intracraneal de forma claramente uniforme, con un rango de reducción relativo que va de un 36 % para rivaroxabán a un 58 % para dabigatrán. En cuanto a la hemorragia mayor, apixabán se asoció a menor incidencia que AVK, y fue similar con rivaroxabán y dabigatrán.

En suma, los resultados de este metaanálisis confirman las conclusiones principales de los ER de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en el contexto de la vida real y, por tanto, refuerzan la validez de las evidencias derivadas de los estudios pivotaes.

LA GUÍA EUROPEA DE PRÁCTICA CLÍNICA Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA RECOMIENDAN A LOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA COMO OPCIÓN PREFERENTE

La actual guía de la Sociedad Europea de Cardiología (7) recomienda el empleo preferente de los ACODs frente a AVK en pacientes con FA, que inician tratamiento anticoagulante como una indicación de clase I y evidencia A. Esta recomendación deriva de varias ventajas de los ACODs frente a los AVK, como la mejor adherencia al tratamiento, limitada interacción medicamentosa y con la comida, la no necesidad de ajuste de dosis y monitorización del tiempo de protrombina, pero principal y fundamentalmente por la disminución significativa de la hemorragia intracraneal que producen los ACODs comparados con los AVK.

La Sociedad Española de Cardiología se adhiere y adopta las recomendaciones de estas guías para el manejo de los antitrombóticos en el contexto del proceso FA en nuestro país, tras un análisis pormenorizado crítico constructivo (35) realizado por un grupo de expertos en el tema. Por tanto, asume el mejor perfil de seguridad de los cuatro ACODs y entiende que su uso es de preferencia frente a los AVK, cuando se inicia un tratamiento anticoagulante en FA.

BARRERAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En nuestro país, sin embargo, la financiación de la prescripción de ACODs está supe-

por las distintas CC.AA. Se produce así una situación de desigualdad en el acceso al tratamiento por las diferencias entre las distintas comunidades y, además, se originan retrasos en la iniciación del tratamiento anticoagulante, que pueden conllevar la aparición de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en estos pacientes.

Como hemos señalado, los estudios pivotaes de los cuatro ACODs disponibles, el metaanálisis de los mismos y los estudios de vida real pretenden demostrar el mejor perfil de seguridad de los ACODs sobre los AVK. Por ello, parece razonable solicitar, y así lo recomiendan las sociedades científicas españolas implicadas en el manejo de la FA (36), que los pacientes con FA y especialmente aquellos con alto riesgo hemorrágico, que se podría estimar con una puntuación HASBLED ≥ 3 , sean candidatos a recibir ACODs de inicio preferentemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
2. 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(12):1139-51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
4. 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(11):981-92.
5. 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(22):2093-104.
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. 2016.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.
8. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EORP-AF Pilot registry. *Eur Heart J* 2014;35(47):3365-76.
9. Roldán I, Anguita M, Marín F, et al. Tratamiento antiarrítmico actual de la fibrilación auricular no valvular en España. Datos del Registro FANTASIA. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(1):54-60.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
11. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomized controlled trials important? *BMJ* 1998;316(7126):201.

12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anti-coagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
13. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375(23):2293-7.
14. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2494-503.
15. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016;115:152-60.
16. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017;69(6):868-76.
17. Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2016;47(2):441-9.
18. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
19. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:28-36.
20. Nishtala PS, Gnjjidic D, Jamieson HA, et al. 'Real-world' haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol* 2016;203:746-52.
21. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1277-89.
22. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38(12):907-15.
23. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1290-8.
24. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6):pii:e003725.
25. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127(7):650-6.e5.
26. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014;127(12):1179-85.

27. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2(4):e150-9.
28. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175:18-24.
29. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016;116(5):975-86.
30. Maura G, Blotière PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015;132(13):1252-60.
31. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3(5):pii:e002758.
32. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with non valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(13):1389-401.
33. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin* 2016;32(12):2047-53.
34. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1317-25.
35. Grupo de Trabajo de la SEC y revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(1):2-8.
36. Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(6):551-3.

USO DE LOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HEMORRAGIA CEREBRAL

Ana Morales¹, María Alonso de Leciñana²

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

²Servicio de Neurología. Centro de Ictus. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA PARA LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La hemorragia cerebral es la complicación más grave del tratamiento anticoagulante. De todas las hemorragias intracraneales, entre un 10 y un 25 % ocurren en pacientes que están en tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K (1). Además, las hemorragias relacionadas con el tratamiento anticoagulante son más graves porque, debido a la inhibición de la coagulación, se asocian a mayor riesgo de crecimiento del hematoma y a mayor mortalidad (2).

El uso cada vez más extendido de los tratamientos anticoagulantes en prevención de eventos isquémicos en pacientes con fibrilación auricular y otras cardiopatías embolígenas, especialmente en personas de mayor edad que asocian mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, han conducido a un aumento de la frecuencia de hemorragias intracraneales secundarias a estos tratamientos (3). Esto hace necesario optimizar las indicaciones de los anticoagulantes orales y priorizar la utilización de aquellos que asocien un menor riesgo hemorrágico.

Los nuevos anticoagulantes de acción directa probablemente modificarán esta tendencia, dado que han demostrado asociar menor riesgo de hemorragia intracraneal que los antagonistas de vitamina K. Los cuatro anticoagulantes de acción directa disponibles actualmente (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han mostrado un mejor perfil de seguridad, con una disminución del riesgo de ictus o embolias sistémicas, hemorragias intracraneales y mortalidad, frente a la warfarina en los ensayos clínicos en prevención de ictus cardioembólico por

fibrilación auricular. Dos metaanálisis han confirmado el beneficio neto de los anticoagulantes de acción directa (ACODs) en todos los subgrupos de pacientes, con una reducción del riesgo relativo de hemorragia intracraneal de aproximadamente el 50 % con respecto a los antagonistas de vitamina K, aunque mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (4,5). El metaanálisis de los estudios con dosis bajas de ACODs (dabigatrán 110 mg/12 h y edoxabán 30 mg/24 h), frente a warfarina, muestra un mejor perfil de seguridad, con una reducción aún mayor del riesgo de hemorragia intracraneal (4). Estudios con ACODs en pacientes con fibrilación auricular en la práctica clínica confirman este perfil más favorable de los ACODs frente a antagonistas de vitamina K, con datos incluso mejores que en los ensayos clínicos (6,7).

Además de los factores que, en general, aumentan el riesgo de sangrado intracraneal asociado a la anticoagulación oral, cuantificado con la escala HAS-BLED (8) (Tabla I), aquellos que asocian mayor riesgo de hemorragia en pacientes tratados con ACODs son: la edad avanzada, el peso corporal muy bajo (por debajo de 50 kg), la alteración en la función renal, el uso concomitante de fármacos como antiagregantes, inhibidores de glicoproteína P (amiodarona, quinidina, verapamilo) o inhibidores de recaptación de serotonina (en el caso de dabigatrán) y la trombocitopenia.

En ausencia de estudios que comparen directamente el perfil de seguridad de los distintos ACODs, se ha realizado una aproximación mediante modelos analíticos para comparar las tasas de hemorragia intracraneal asociadas al tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Un metaanálisis que incluía seis estudios concluyó que estos tres anticoagulantes reducen el riesgo de sangrado intracraneal cuando se usan para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, sin que existan diferencias significativas entre los tres, de manera que cualquiera de ellos puede ser usado en pacientes con elevado riesgo de hemorragia (9).

Otro aspecto importante es el aumento del riesgo hemorrágico con el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. Un metaanálisis de los cuatro ensayos pivotaes con ACODs, que compara los pacientes con terapia dual con antiplaquetarios frente a los pacientes en tratamiento con el ACOD en monoterapia, concluye que la combinación no añade beneficio en cuanto a la reducción de eventos tromboembólicos y que, sin embargo, aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Ello sugiere la necesidad de considerar con precaución y revisar muy bien la indicación de mantener tratamiento antiagregante una vez vaya a iniciarse la anticoagulación oral (10).

TABLA I.
Escala HAS-BLED

H	Hipertensión (TAS > 160 mmHg)	1 punto
A	Función renal alterada	1 punto
	Función hepática alterada	1 punto
S	Ictus previo	1 punto
B	Sangrado previo o predisposición al sangrado	1 punto
L	INR lábil	1 punto
E	Edad > 65 años	1 punto
D	Fármacos que predisponen al sangrado	1 punto
	Consumo de alcohol	1 punto

Puntuación HAS-BLED	Tasa estimada de sangrado asociado a tratamiento anticoagulante oral por 100 pacientes/año
0	1,13 %
1	1,02 %
2	1,88 %
3	3,74 %
4	8,7 %
5	12,5 %

Una puntuación de 3 o más indica un riesgo alto de sangrado en un año con anticoagulación correcta y justifica una vigilancia estrecha del paciente.

TAS: tensión arterial sistólica; INR: *International Normalized Ratio*.

CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DE LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES POR ANTICOAGULANTES ORALES. PARTICULARIDADES DE LAS HEMORRAGIAS ASOCIADAS A ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

Aunque se ha demostrado que los ACODs asocian menor riesgo de hemorragia cerebral que los anticoagulantes clásicos, con el aumento del número de pacientes tratados se está produciendo también un incremento del número de hemorragias cerebrales secundarias a estos fármacos (11,12). Los factores clásicamente relacionados con mal pronóstico en los pacientes con hemorragias cerebrales asociadas a anticoagulantes son, fundamentalmente, la gravedad clínica al ingreso, el tamaño del hematoma, su crecimiento precoz y la presencia de sangre intraventricular (13,14). Esto es así también para las hemorragias por ACODs (15).

En un estudio que investiga las características de los hematomas producidos por ACODs, con especial atención a aquellos factores relacionados clásicamente con mal pronóstico, se ha descrito crecimiento del hematoma en los primeros días en el 38 % de los casos, y aumento secundario de la sangre intraventricular en un 18 %. Este estudio indica que las hemorragias cerebrales por anticoagulantes directos asociaron una mortalidad o dependencia del 65 %. Estos datos están en consonancia con los existentes sobre las hemorragias asociadas a antagonistas de vitamina K, y sugieren que las hemorragias asociadas a ACODs son igualmente graves (16), con un curso clínico, pronóstico y mortalidad similar al de las hemorragias en pacientes en tratamiento con antivitaminas K o antiagregantes (12).

Sin embargo, otros autores en un registro multicéntrico prospectivo encontraron que los pacientes con hemorragias asociadas a ACODs tenían una afectación neurológica inicial más leve (con menor puntuación en la escala NIHSS y mayor en la escala de Glasgow) y un tamaño menor del hematoma inicial frente a las hemorragias en los tratados con vitamina K. En dicho estudio también se realiza un metaanálisis de estudios observacionales que evalúan las características basales y la evolución de los pacientes con hemorragias relacionadas con anticoagulantes orales. Este indica que el pronóstico a los tres meses es mejor en el caso de las hemorragias por ACODs, con menor mortalidad (17). Lo que sí parece claro es que las hemorragias producidas por los nuevos anticoagulantes no son más graves ni tienen peor pronóstico que las hemorragias producidas por antagonistas de vitamina K.

Si bien es cierto que una vez ocurrida la hemorragia cerebral, el pronóstico depende fundamentalmente de la cuantía del sangrado y de la gravedad clínica al ingreso; también lo es que las hemorragias cerebrales por anticoagulantes orales ofrecen una posibilidad de tratamiento activo, que es la reversión de la anticoagulación. Considerando que, precisamente por la situación de anticoagulación, el sangrado puede mantenerse activo durante más tiempo y que el crecimiento del hematoma podría ser también un factor determinante del mal pronóstico, las guías terapéuticas recomiendan suspender el fármaco anticoagulante y revertir su efecto lo antes posible, aunque no hay evidencias de que ello se asocie a una mejoría de la evolución (18-22,14). En el caso de las hemorragias por dicumarínicos, se aconseja administrar vitamina K y concentrado de complejo protrombínico que aporta los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). Estos concentrados de factores también pueden ser útiles para revertir el efecto de los ACODs, pero actualmente existen antagonistas específicos de acción más rápida. Se dispone de un anticuerpo monoclonal análogo estructural de la trombina denominado

idarucizumab, que tiene gran afinidad por dabigatrán y que inhibe su acción de forma inmediata y mantenida (23). Para los fármacos inhibidores del factor X activado existe un análogo de factor X recombinante modificado, denominado andexanet alfa, que tiene gran afinidad por los ACODs y que produce una reversión rápida del efecto anticoagulante (24). Actualmente está pendiente de aprobación para su uso en la práctica clínica. Finalmente, el ciraparantag o aripazina es una molécula sintética que inactiva todos los anticoagulantes con actividad anti-IIa o anti-Xa, y bloquea los lugares de unión a dichos factores de la coagulación. Actualmente está en desarrollo para su uso clínico (25).

REINTRODUCCIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HEMORRAGIA CEREBRAL. RECOMENDACIONES EN CUANTO AL USO DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

En los pacientes que sufren una hemorragia cerebral durante el uso de anticoagulantes orales, se plantea el dilema sobre el balance riesgo/beneficio de su uso con posterioridad. Como se ha mencionado previamente, las guías recomiendan la interrupción inmediata del tratamiento anticoagulante una vez ocurrida la hemorragia, para evitar en lo posible la progresión del sangrado. Decidir en qué pacientes se podrá reintroducir el tratamiento anticoagulante y en qué momento hacerlo no es sencillo, e implica analizar muy estrictamente el riesgo de tromboembolismo frente al riesgo de recurrencia del sangrado, individualizando la toma de decisión en función de las características del paciente.

Si bien es cierto que existen pocos datos para establecer de forma concisa qué pacientes se beneficiarán de la reintroducción del anticoagulante y en cuáles esta supondrá un riesgo no asumible de resangrado, hoy por hoy las guías de tratamiento recomiendan individualizar la decisión en función del riesgo trombótico y hemorrágico, y reintroducir la anticoagulación en casos de alto riesgo de tromboembolismo (18-20) (Tabla II). Para valorar el riesgo de recurrencia de sangrado, se recomienda tener en cuenta los factores de riesgo de desarrollo de una hemorragia cerebral durante el tratamiento anticoagulante contemplados en la escala HAS-BLED, con especial atención al control de la tensión arterial. Se han descrito algunas características de las hemorragias que podrían asociarse a un aumento del riesgo de recurrencias, como la localización lobular o la existencia de microsangrados que sugieran una angiopatía amiloide y, de hecho, en las guías se considera no reintroducir la anticoagulación en estos casos.

TABLA II.

Factores que influyen en la decisión de reintroducir el tratamiento anticoagulantes tras una hemorragia cerebral

A favor de reintroducir ACO	En contra de reintroducir ACO
Localización profunda del hematoma	Localización lobular del hematoma. Presencia de microsangrados en la RM
CHA ₂ DS ₂ -VASc elevado	CHA ₂ DS ₂ -VASc bajo
HAS-BLED bajo	HAS-BLED alto
Indicación en prevención secundaria (ictus isquémico previo)	
Válvula mecánica	
Estado de hipercoagulabilidad	
Buen control de tensión arterial	Hipertensión arterial mal controlada
<i>ACO: anticoagulantes orales; RM: resonancia magnética.</i>	

También se han descrito asociados a mayor riesgo los signos radiológicos de leucoencefalopatía vascular o leucoaraiosis, así como los antecedentes de insuficiencia cardíaca y diabetes (18-20,26,27).

Estudios recientes demuestran que la reintroducción de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular que han sufrido una hemorragia cerebral se asocia a una reducción significativa del riesgo de ictus isquémico y de mortalidad de cualquier causa, en comparación con la suspensión del tratamiento de forma mantenida o la sustitución por antiplaquetarios, sin que haya una diferencia significativa en el riesgo de recurrencia de la hemorragia entre los distintos grupos de tratamiento (28). Un metaanálisis de tres estudios observacionales concluye, además, que la reintroducción de la anticoagulación se asocia a mejor evolución funcional de los pacientes, tanto en el caso de las hemorragias lobulares como profundas, y plantea que incluso los pacientes con sospecha de angiopatía amiloide se benefician de reintroducir la anticoagulación si el riesgo de tromboembolismo es alto, pues este superaría el riesgo de recurrencia de la hemorragia (29). A la vista de estos datos, parece que la reintroducción de la anticoagulación

es segura, y que la antiagregación en sustitución del tratamiento anticoagulante no sería una alternativa útil, en contra de las recomendaciones actuales de las guías. Sin embargo, los autores de ambos trabajos, así como paneles de expertos, concluyen que son necesarios ensayos randomizados para disponer de evidencias que ayuden a establecer sus indicaciones y contraindicaciones tras una hemorragia cerebral (30).

Puesto que los pacientes con antecedentes de hemorragia cerebral fueron excluidos de los ensayos pivotaes con ACODs, y hay pocos casos de tratamiento con ACODs recogidos en los estudios observacionales mencionados, la información existente sobre la utilidad de estos fármacos en estas situaciones es escasa, pero son una alternativa atractiva en pacientes con fibrilación auricular que sobreviven a una hemorragia cerebral por antagonistas de vitamina K, y considera su menor riesgo hemorrágico semejante al de la aspirina en monoterapia (30,31).

En estos momentos existen ensayos clínicos que investigan la utilidad de anticoagulantes orales en este contexto clínico (30):

- APACHE-AF: *apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02565693) (32).
- NASPAF-ICH: *NOACs for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and previous ICH* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02998905), que compara los ACODs, (elegidos a criterio del investigador) frente a aspirina.
- SoSTART: *start or stop anticoagulants randomised trial* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03153150), que compara cualquier anticoagulante oral frente a aspirina o ningún tratamiento.
- A3ICH: *avoiding anticoagulation after intracerebral haemorrhage* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03243175), que compara apixabán con cierre de orejuela auricular y con interrupción del tratamiento
- STATICH: *study of antithrombotic treatment after intracerebral haemorrhage*. (EudraCT: 2014-002636-13), que compara el uso de antitrombóticos frente a la interrupción del tratamiento.

Con respecto a cuándo se debería introducir el anticoagulante tras la hemorragia cerebral, la información disponible también es escasa. Las guías recomiendan entre 4-8 semanas tras el cese del sangrado, y consideran la posibilidad de comenzar más precozmente (dos semanas) en casos de alto riesgo de tromboembolismo,

como por ejemplo en el caso de válvulas protésicas (Tabla II), y demorarlo en aquellos de riesgo más bajo. Un estudio observacional utilizado para analizar el momento óptimo de reinicio de tratamiento con warfarina independientemente del motivo para su indicación (fibrilación auricular, válvulas protésicas o tromboembolismo venoso) concluye que el momento adecuado es con posterioridad a las 10 semanas desde la hemorragia, por ser el momento en que disminuye el riesgo de resangrado y se supera por el riesgo de fenómenos trombóticos (33). Otro estudio más reciente, que analiza este aspecto en pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante por fibrilación auricular, concluye que el momento óptimo de reinicio de tratamiento anticoagulante es a partir de las 7 semanas de la hemorragia, minimizando el riesgo hemorrágico; si bien en este estudio no se analiza el reinicio antes de 4 semanas (34).

En el caso de los pacientes con fibrilación auricular, debemos recordar que el cierre percutáneo de la orejuela es una alternativa a considerar en prevención de tromboembolismo, especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado por anticoagulantes (35).

BIBLIOGRAFÍA

1. Horstmann S, Rizos T, Lauseker M, et al. Intracerebral hemorrhage during anticoagulation with vitamin K antagonists: a consecutive observational study. *J Neurol* 2013;260(8):2046-51.
2. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63(6):1059-64.
3. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007;6(6):487-93.
4. 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(9921):955-62.
5. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36(2):61-7.
6. Zirikli A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43(3):365-79.
7. Dobesh PP, Fanikos J. Direct Oral anticoagulants for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: understanding differences and similarities. *Drugs* 2015;75(14):1627-44.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.

9. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013;70(12):1486-90.
10. Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiplatelet therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Rev* 2016;24(5):218-23.
11. Beynon C, Sakowitz OW, Störzinger D, et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136(6):560-5.
12. Von der Brölie C, Doukas A, Naumann R, et al. Clinical and radiological course of intracerebral haemorrhage associated with the new non-vitamin K anticoagulants. *Acta Neurochir* 2017;159:101-9.
13. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008;65(10):1320-5.
14. Alonso de Leciñana M, Huertas N, Egido JA, et al. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1145-51.
15. Wilson D, Seiffge JD, Traenka C, et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology* 2017;88(18):1693-700.
16. Purruicker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;73(2):169-77.
17. Tsvigoulis G, Lioutas VA, Varelas P, et al. Direct oral anticoagulant– vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017;89(11):1142-51.
18. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(7):2032-60.
19. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9(7):840-55.
20. Rodríguez-Yañez M, Castellanos M, Freijo MM, et al. Por el comité *ad hoc* del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guías de actuación clínica en la hemorragia cerebral. *Neurología* 2013;28:236-49.
21. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2):170-6.
22. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012;43(7):1812-7.
23. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
24. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, et al. Reversing factor Xa inhibitors. Clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med* 2017;8:141-9.

25. Milling TJ, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor Xa and “universal” reversal agents. *Am J Emerg Med* 2016;34(suppl 11):39-45.
26. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):173-80.
27. Weimar C, Benemann J, Terborg C, et al. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(3):283-88.
28. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation* 2015;132(6):517-25.
29. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2017;82(5):755-65.
30. Charidimou A, Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: the need for a balanced approach. *Int J Stroke* 2017;1:1747493017741384.
31. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;12(6):589-96.
32. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:393.
33. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41(12):2860-6.
34. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48(2):314-20.
35. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):2964-75

Medicina Interna

HEMORRAGIA DIGESTIVA Y ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

¹Luciano López Jiménez, ²José María Cepeda Rodrigo

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante

La hemorragia digestiva (HD) es la complicación hemorrágica más frecuente del tratamiento anticoagulante. Representa un tercio de las hemorragias mayores con anticoagulantes antivitaminas K (AVK) y aproximadamente la mitad de las hemorragias mayores con los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) (1-4). Las hospitalizaciones por HD asociadas con el uso de ACODs han aumentado sustancialmente en los últimos 5 años y representan un reto considerable en la práctica clínica, debido al incremento creciente del número de pacientes que toman estos fármacos, paralelamente al aumento de enfermos de edad avanzada, con fragilidad y riesgo hemorrágico elevado, que los utilizan.

Los estudios *post hoc*, los diferentes metaanálisis y los cada vez más numerosos estudios de vida real han confirmado en general los datos de los ensayos clínicos capitales o principales con los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), fundamentalmente en fibrilación auricular no valvular (FANV), pero también en enfermedad tromboembólica venosa (ETV). En comparación con los AVK, especialmente warfarina, la HD mayor es más frecuente con dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 horas, con rivaroxabán y con edoxabán a dosis de 60 mg al día, pero no está aumentada con apixabán. La hemorragia intracraneal (HIC) es significativamente menor con los cuatro ACODs. Aunque la HD puede ser grave (incluso mortal), no puede igualarse fácilmente en su repercusión clínica con el ictus cardioembólico o la HIC; de manera que el beneficio neto es siempre favorable a los ACODs (4-34).

En la patogenia de la HD relacionada con el tratamiento con ACODs, además de su efecto anticoagulante sistémico, que favorece el sangrado por cualquier lesión

preexistente de la mucosa del tubo digestivo, intervienen un efecto anticoagulante tópico debido a una absorción incompleta del fármaco, un efecto cáustico directo en el caso del ácido tartárico con el dabigatrán y un efecto de inhibición de la curación de la mucosa. En comparación con la HD mayor relacionada con warfarina, antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el sangrado relacionado con dabigatrán (y quizás con los otros ACODs) ocurre más a partir de un origen en el tubo digestivo inferior, frente al superior. La prevalencia en numerosos estudios de sitio no especificado sugiere que el origen de la hemorragia en este contexto pueda ser el intestino delgado. La asociación de HD mayor con edad avanzada en pacientes que toman ACODs puede reflejar una actividad anticoagulante tópica ejercida sobre lesiones frecuentes, vulnerables y asintomáticas, tales como erosiones en mucosas o angioectasias (35-37).

El riesgo de hemorragia digestiva en los pacientes que reciben ACODs está incrementado en los casos que presentan infección por *Helicobacter pylori*, y en aquellos con dispepsia y con úlcera péptica presente o previa. El consumo de alcohol y la utilización concomitante de antiagregantes plaquetarios, AINEs y glucocorticoides también aumenta significativamente el riesgo de HD. Todos estos factores se consideran reversibles y tienen un tratamiento eficaz, que erradicaría la infección por *H. pylori*, prescribiendo inhibidores de la bomba de protones (IBP) y evitando el consumo de alcohol y la utilización de antiagregantes, AINEs y corticoides. Otros factores predisponentes son la edad avanzada (sobre todo superior a los 75 años), la insuficiencia renal, las lesiones preexistentes del tubo digestivo como divertículos y angiodisplasia, la puntuación de HAS-BLED > 3, la diabetes mellitus, las puntuaciones de CHA₂DS₂-Vasc más elevadas y el sexo femenino (35,38-41). Se ha desarrollado un nuevo modelo de escala predictiva para el riesgo de hemorragia digestiva aguda en pacientes que toman anticoagulantes orales, basado en cinco factores (no utilización de IBP, enfermedad renal crónica, EPOC, antecedentes de úlcera péptica y cirrosis hepática), que ha sido superior a la escala HAS-BLED (42).

La hemorragia activa clínicamente significativa es una contraindicación formal para el tratamiento anticoagulante. Las contraindicaciones gastrointestinales para el empleo de ACODs son las mismas que con los AVK: el sangrado activo, las úlceras activas, la angiodisplasia hemorrágica y la hemorragia recidivante con necesidad de transfusiones repetidas. Otras contraindicaciones son la presencia de lesiones gastrointestinales potencialmente hemorrágicas inaccesibles a los tratamientos endoscópicos o quirúrgicos y la cirrosis hepática en estadio Child-Pugh C. Si un paciente ha tenido una hemorragia digestiva en el pasado, existe un riesgo de recidiva bajo el tratamiento anticoagulante, pero este hecho no lo contraindica

definitivamente. La mayoría de las contraindicaciones gastrointestinales para el uso de ACODs son temporales (43).

El tratamiento de la hemorragia mayor relacionada con ACODs ha mejorado con la aparición de los agentes reversores: idarucizumab para el dabigatrán, andexanet alfa para los inhibidores del factor Xa y el más reciente ciraparantag (44,45). El tratamiento de la HD ha sido revisado en diferentes trabajos (46-48) y sus pormenores escapan del objeto de este estudio. En todos los casos de sangrado mayor hay que suspender el anticoagulante. El momento de la realización de la endoscopia depende de la gravedad de la hemorragia y de la situación hemodinámica del paciente. En los pacientes estables, la endoscopia puede retrasarse 12-24 horas. Las ventajas de este enfoque diferido son: un incremento de la efectividad de la intervención endoscópica, cuando ha desaparecido el efecto del fármaco; un incremento de la seguridad de la prueba realizada de forma programada; una mejora de la visualización endoscópica, causada por la disminución o el cese del sangrado; y una mejor limpieza del colon en la endoscopia baja. Por el contrario, en el paciente con HD grave e inestable hemodinámicamente, la endoscopia urgente debería realizarse con prontitud después de la estabilización. Las intervenciones radiológicas, quirúrgicas o ambas son el último recurso cuando falla el tratamiento endoscópico (36,43).

La decisión de reanudar el tratamiento con ACODs en los pacientes que han sufrido una HD debe ser altamente individualizada. Debe sopesarse el riesgo tromboembólico con el riesgo de recidiva hemorrágica, además del momento óptimo para restablecer el tratamiento. A menudo debe ser una decisión multidisciplinaria. Depende también de la indicación de los ACODs. En el caso de la ETV, si han transcurrido tres meses o más desde el episodio agudo y no se trata de una ETV recidivante, una trombofilia grave o una embolia pulmonar masiva o submasiva, debe considerarse firmemente la suspensión del tratamiento anticoagulante. En la mayoría de los casos de FANV, si se ha solucionado la causa de la HD, puede y debe reanudarse el tratamiento con ACODs lo antes que sea posible, muchas veces una semana después de la HD, aunque dependiendo de la gravedad y de la localización puede retrasarse 2-3 semanas (43,49-52).

La mortalidad de la HD relacionada con anticoagulantes es, en general, baja (53), y puede ser menos grave en los pacientes que toman ACODs (53,54). La utilización de agentes gastroprotectores, fundamentalmente IBP, reduce el riesgo de HD en pacientes que reciben ACODs, sobre todo dabigatrán. Esta asociación es más fuerte para la HD alta que para la baja y en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o HD previa (55).

Una de cada 12 HD mayores en pacientes con FA que toman AVK o dabigatrán están ocasionadas por un cáncer subyacente (56). Se ha recomendado la realización de la prueba de sangre oculta en heces rutinariamente a todos los pacientes tratados con ACODs como una herramienta de *screening* para la detección temprana de HD. Debe hacerse especialmente durante el primer periodo del tratamiento anticoagulante, en el que ocurre el mayor número de HD, relacionadas potencialmente con neoplasias malignas gastrointestinales. La HD franca u oculta en el paciente que recibe tratamiento anticoagulante requiere siempre investigación (57).

En el paciente que ha tenido una HD mayor con ACODs, si se encontraba en tratamiento con rivaroxabán, con dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 horas o con edoxabán, y es necesario continuar con la anticoagulación, debería cambiarse el tratamiento a apixabán, que es el que ha demostrado menor riesgo de HD en cualquier grupo de edad. Es fundamental, principalmente en los mayores de 75 años, ajustar las dosis escrupulosamente a la función renal, que a menudo es cambiante. En la práctica clínica habitual se prescriben con frecuencia dosis inadecuadas de ACODs, inconsistentes con las recomendaciones de la ficha técnica. Estos patrones de prescripción pueden asociarse con una disminución notable de la eficacia y la seguridad de estos fármacos (58,59).

Puntos clave (60,61)

- El riesgo de hemorragia digestiva es mayor en los pacientes de edades superiores a los 75 años.
- Apixabán tiene el perfil de seguridad gastrointestinal más favorable en cualquier grupo de edad.
- El riesgo de HD con dabigatrán y edoxabán es dosis-dependiente.
- Rivaroxabán y las dosis altas de dabigatrán y edoxabán deberían evitarse en los pacientes con riesgo alto de HD.
- La morbilidad y la mortalidad asociadas con HD mayor en los pacientes con ACODs es generalmente menor que la asociada con hemorragia intracraneal o ictus cardioembólico, por lo que se mantiene el beneficio neto frente a AVK.
- La edad avanzada, la medicación concurrente (sobre todo antiagregantes) y las comorbilidades (en particular la insuficiencia renal) predicen la HD mayor.

- La iniciación del tratamiento con ACODs puede desenmascarar la presencia de tumores ocultos del tubo digestivo al inducir sangrado gastrointestinal.
- Los ACODs deben restaurarse tan pronto como sea seguro, una vez que se haya controlado la HD.
- Para los pacientes con riesgo alto de HD, los mejores ACODs son apixabán o dabigatrán a dosis de 110 mg/12 horas.
- Apixabán tiene el perfil de eficacia, seguridad y persistencia más favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laine L. Bleeding with direct oral anticoagulants: the gastrointestinal tract and beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(11):1665-7.
2. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2):pii:e004517.
3. Edupuganti S, Xie C, Wyrzykowski M, et al. Bleeding Complications in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulant Therapy in the Post Clinical Trial General Practice. *Am J Clin Exper Med* 2017;5(3):64-8.
4. Bouget J, Oger E, Nicolas N. Emergency admissions for major haemorrhage associated with antithrombotics: a cohort study. *Thromb Res* 2015;135:84-9.
5. 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(12):1139-51.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
8. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
9. 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(11):981-92.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
11. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
12. 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(22):2093-104.

13. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Med* 2016;129(11S):S33-S40.
14. Mazurek M, Lip GYH. Gastrointestinal Bleeding and direct oral anticoagulants amongst patients with atrial fibrillation in the "real world". *Gastroenterology* 2017;152(5):932-4.
15. Burr N, Lummis K, Sood R, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(2):85-93.
16. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1583-94.
17. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017;152(5):1014-22.
18. Kailas SD, Thambuluru S. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in prevention of thromboembolic events among elderly patients with atrial fibrillation. *Cureus* 2016;8(10): e836.
19. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: a meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis* 2015(5);47:429-31.
20. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132(3):194-204.
21. Rong F, Jia B, Huang P, et al. Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135(6):1117-23.
22. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, et al. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016;3:13-21.
23. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120(10):1813-9.
24. Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J, et al. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(5):359-68.
25. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(9):968-78.
26. Xu WW, Hu SJ, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18(7):567-76.
27. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106(8):618-28.

28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176(11):1662-71.
29. 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(9921):955-62.
30. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace*; 2017.
31. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-k antagonist oral anticoagulants versus vitamin-k antagonist for stroke prevention in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2494-503.
32. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin. The ARISTOTLE Trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(20):2141-7.
33. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in 'real-world' atrial fibrillation patients: a comparison with optimally acenocoumarol anticoagulated patients. *Int J Cardiol* 2017;pii:S0167-5273(17)34423-6.
34. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;359:j5058.
35. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11):1954-63.
36. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):691-3.
37. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, et al. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016;3:13-21.
38. Habert JS. Reversible risk factors and management strategies for bleeding in patients with AF receiving DOACs. *Int J Gen Med* 2016;9:337-47.
39. Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(8):1844-59.
40. Peacock WF, Tamayo S, Patel M, et al. CHA2DS2-VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban. *Ann Emerg Med* 2017;69(5):541-50.
41. Peacock WF, Tamayo S, Sicignano N, et al. Comparison of the incidence of major bleeding with rivaroxaban use among nonvalvular atrial fibrillation patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2017;119(5):753-9.

42. Shimomura A, Nagata N, Shimbo T, et al. New predictive model for acute gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:164-71.
43. Deutsch D, Boustière C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10(6):495-505.
44. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:287-92.
45. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:325-42.
46. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2015;47(8):621-7.
47. Rockey DC. Endoscopy for gastrointestinal bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016;3:45-50.
48. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015;136(6):1074-81.
49. Milling TJ Jr, Spyropoulos AC. Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed. *Am J Med* 2016;129(11 Suppl):S54-S63.
50. Del Molino F, Gonzalez I, Saperas E. Manejo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en hemorragia digestiva y procedimientos endoscópicos. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38(8):501-10.
51. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: whether to, when to, and how to restart an anticoagulation therapy. *Ann Pharmacother* 2017;51(11):1000-7.
52. Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, et al. Management and Outcomes of bleeding events in patients in the emergency department taking warfarin or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. *J Emerg Med* 2017;52:1-7.
53. Brodie MM, Newman JC, Smith T, et al. Severity of gastrointestinal bleeding in patients treated with direct-acting oral anticoagulants. *Am J Med* 2017;pii:S0002-9343(17)31198-1.
54. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol* 2017;227:261-6.
55. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149(3):586-95.
56. Flack KF, Desai J, Kolb JM, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):682-90.
57. Pasin F, Testa S, Capone P, et al. Gastrointestinal bleeding during direct oral anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? *Eur J Intern Med* 2017;39:e25-e26.
58. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(23):2779-90.

59. Moustafa F, Pesavento R, di Micco P, et al; RIETE Investigators. Real-life use of anticoagulants in venous thromboembolism with a focus on patients with exclusion criteria for direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2017.
60. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017;38(12):860-8.
61. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120(10):1813-9.

¿CÓMO ACTUAMOS EN CASO DE SANGRADO? USO DE ANTÍDOTOS

Pere Domenech¹, José Antonio Páramo²

¹Servicio de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

²Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. CIBERCV

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que reciben anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) pueden requerir una neutralización rápida de la actividad anticoagulante en las siguientes situaciones:

- Hemorragia con riesgo vital (intracraneal, gastrointestinal masiva, sintomática o incontrolable).
- Hemorragia en cavidad cerrada u órgano crítico (intraespinal, intraocular, pericárdica, pulmonar, retroperitoneal, intramuscular con síndrome compartimental).
- Persistencia de hemorragia mayor a pesar de las medidas hemostáticas.
- Necesidad de cirugía urgente, no demorable, asociada con alto riesgo hemorrágico o en pacientes con alto riesgo de hemorragia durante el procedimiento (neurocirugía, cirugía cardiaca o vascular, cirugía hepática, etc.).
- Hemorragia no-grave, pero clínicamente significativa, con sospecha de persistencia prolongada de concentraciones elevadas de fármaco (fundamentalmente insuficiencia renal grave) (1).

EVALUACIÓN INICIAL DE UN PACIENTE CON HEMORRAGIA

Se requiere determinar la gravedad de la hemorragia y realizar pruebas analíticas encaminadas a monitorizar la coagulación y la función renal:

- Determinar la gravedad de la hemorragia.
 - Criterios de hemorragia mayor:
 - Requerimiento de > 2 U de concentrado de hematíes.
 - Descenso de hemoglobina > 2 g/dL.
 - Necesidad de procedimiento invasivo.
 - Hemorragia en órgano relevante (craneal, espinal, retiniana, etc.) o con riesgo vital.
- Determinar el momento de la última toma del ACOD.
- Considerar factores que pueden condicionar los niveles del fármaco.
- Pruebas de función renal.
- Monitorización de la coagulación. Se considera de gran importancia a la hora de guiar el empleo de antidotos. En la tabla I se muestran las pruebas de elección para cuantificación de ACODs.
 - Inhibidores factor IIa (dabigatrán): tiempo de trombina (TT), TT diluido, tiempo de ecarina, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Un TTPA o TT normales descartan efecto de dabigatrán.
 - Inhibidores factor anti-Xa. Un TP (protrombina) normal descarta efecto de rivaroxabán (no de apixabán).
- Evaluación de defectos anatómicos que puedan explicar la hemorragia.

Distintos grupos de expertos sugieren la necesidad de usar tests específicos en pacientes sangrantes tratados con ACODs para decidir la estrategia a seguir, aunque la decisión para emplear agentes reversores debe basarse en la clínica y no en las concentraciones de fármaco obtenidas (2-4).

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO DE HEMORRAGIA ASOCIADA A LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Para la reversión de los ACODs debe considerarse que la vida media en adultos es, en general, de 12 horas para todos ellos, que los ACODs presentan un grado variable de eliminación renal y que, en la mayoría de los casos, la presencia de hemorragia puede controlarse mediante la suspensión del fármaco, control del foco hemorrágico y medidas de soporte, lo que incluye fluidoterapia y transfusión de hemoderivados (4-6).

TABLA I.

Pruebas de elección y alternativa para la cuantificación de ACODS

	Dabigatrán	Inhibidores Xa
	Elección	Elección
Específicos	TTd	Anti-Xa
	Test de ecarina	
Inespecíficos	TTPA [§] , TT ^{&}	TP ^{*§}

*TT: tiempo de trombina; TTd: tiempo de trombina diluido; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina; *: sensible a rivaroxabán y en menor medida edoxabán. Escasamente sensible a apixabán; §: un resultado normal no excluye totalmente concentraciones con implicación clínica aunque sí excluye concentraciones elevadas; &: un resultado elevado no implica concentraciones significativas de dabigatrán.*

Se seguirá una actuación escalonada, donde se incluirá:

- Suspender anticoagulación.
- Tratamiento de soporte.
 - Reposición de volumen (fluidoterapia).
- Soporte hemodinámico (inotropos, monitorización, etc.).
- Medidas hemostáticas locales o quirúrgicas.
- Transfusión de hemoderivados.
 - Concentrado de hematíes para anemia grave (< 7 g/dL) o sintomática.
 - Concentrado de plaquetas si trombocitopenia < 50.000/mm³, o en paciente que recibe agentes antiplaquetares.
 - Concentrado de fibrinógeno si < 1,5 g/L.
- Investigar la causa de la hemorragia.

CÓMO ACTUAR ANTE UNA HEMORRAGIA ASOCIADA A LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES?

Dependerá de la intensidad/gravedad del cuadro (5,7):

- Hemorragia leve:
 - Detener o discontinuar la siguiente dosis y mantener actitud, a la espera de que desaparezca su efecto (fundamental conocer el tiempo desde la última toma y la función renal).

- Medidas de hemostasia local (compresión, etc.).
- Asegurar adecuada perfusión tisular (fluidoterapia), con especial énfasis en el mantenimiento de la función renal.

■ Hemorragia moderada:

- Compresión mecánica, hemostasia quirúrgica y medidas de soporte (véase apartado anterior).
- Considerar lavado gástrico si o inhibidores del factor Xa fueron ingeridos en las 2 horas previas.
- Si dabigatrán o inhibidores:
 - Fundamental en todos los casos mantener diuresis adecuada.
 - Considerar hemodiálisis.
 - Considerar antídoto.

■ Hemorragia grave /riesgo vital:

- Suspender anticoagulación y traslado a UCI.
- Medidas de soporte con énfasis en hemoderivados.
- Considerar cirugía o embolización.
- Considerar diálisis con dabigatrán.
- Considerar antídoto.

ANTÍDOTOS PARA REVERTIR LA HEMORRAGIA ASOCIADA A ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

La tabla II muestra las opciones terapéuticas para revertir el efecto de los ACODs:

- *Agentes no específicos:* se incluyen los concentrados de factores de coagulación, tales como concentrado de factores del complejo protrombínico (CCP) (Octaplex®, Beriplex®, Prothromplex®), concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA) y factor VII activado recombinante (rFVIIa, Novoseven®) (7-9). La información sobre su eficacia y seguridad es muy limitada. Una serie de casos reportados sugiere que los CPP son parcialmente efectivos y bastante seguros en pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán administrados por una dosis de 1.500 a 2.000 U. Existe evidencia que el rFVIIa se asocia a un incremento del riesgo de trombosis letal.
- *Antídotos específicos:* se han desarrollado recientemente antídotos específicos que neutralizan la actividad anticoagulante de los ACODs, tanto de los inhibidores de la trombina como del factor Xa (idaruzizumab, andexanet alfa y cirapan-tag). Hasta el momento, solo idaruzizumab (Praxbind®) ha obtenido aprobación para esta indicación (Tabla II).

TABLA II.

Opciones farmacológicas para revertir el efecto de ACODs

Fármaco	Observaciones
No específicos (prohemostáticos)	
Concentrado de complejo protombínico	50 U/kg (datos limitados)
FEIBA	50 U/kg (datos limitados)
FVIIa recombinante	90 µg/kg (no revierte efecto anticoagulante. No estudios clínicos)
PFC	No debe emplearse para la reversión de ACODs
Específicos	
Dabigatrán	
Idarucizumab	5 g
Rivaroxabán, apixabán y edoxabán	
Andexanet alfa	600-800 mg
Cirapantag	100 mg

- *Idarucizumab*: es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe específicamente y con gran afinidad el efecto anticoagulante de dabigatrán. El estudio fase III REVERSE-AD examinó la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes tratados con dabigatrán, que presentaron hemorragia grave o requirieron cirugía de urgencia. A la dosis de 5 g por vía IV (dos *bolus* de 2,5 g separados 10 minutos). Se observó reversión del efecto anticoagulante a los 5 minutos de la infusión, y se mantuvieron valores normales durante 24 horas y con cese de la hemorragia a las 3-5 horas. A los 90 días, un 6,3 % de los pacientes presentaron complicaciones trombóticas. Los resultados de este estudio indican que idarucizumab es de gran eficacia para la reversión del dabigatrán y el control de la hemorragia, si bien se precisan estudios adicionales para confirmar su eficacia y seguridad. Se considera indicado en pacientes tratados con dabigatrán que presentan hemorragia grave o con riesgo vital (10).
- *Andexanet alfa*: es un factor Xa recombinante que carece del dominio catalítico y el dominio Gla de membrana, pero con la propiedad de unirse a los inhibidores del factor Xa y de neutralizar su actividad. Algunos estudios (ANNEXA-A y ANEXA-R) han demostrado eficacia y seguridad de andexanet alfa para la reversión de apixabán y rivaroxabán en voluntarios sanos. En la actualidad, se realizan estudios en pacientes con hemorragia que reciben inhibidores del factor Xa (11).

- *Cirapantag*: es una pequeña molécula peptídica que se une de forma no covalente a los inhibidores del factor Xa, pero también a heparina no fraccionada, de bajo peso molecular y fondaparinux. En un estudio en fase II en sujetos sanos, cirapantag consiguió una reversión completa del efecto anticoagulante de edoxabán. Se obtuvieron resultados similares para enoxaparina. Una ventaja adicional de cirapantag sobre idaruzumab y andexanet es la potencial reversibilidad de todos los ACODs (12).

INDICACIÓN PARA EL EMPLEO DE ANTÍDOTOS EN HEMORRAGIAS ASOCIADAS A ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Estarían indicados en pacientes con hemorragia mayor o con riesgo vital, tales como hemorragia intracraneal, gastrointestinal masiva, en paciente inestable hemodinámicamente (hipotensión, *shock*, etc.), con deterioro de la función renal, ingestión reciente de ACODs, o que no responden a las medidas de soporte estándar (4-6).

En la figura 1 se muestra un algoritmo terapéutico para pacientes que reciben ACODs y presentan hemorragia mayor.

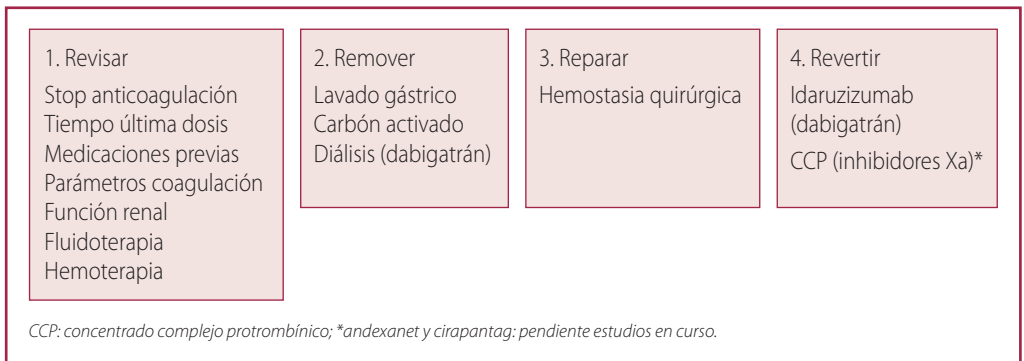


Figura 1. Tratamiento de la hemorragia aguda en pacientes recibiendo ACODs. Las "4R".

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
2. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(Suppl 1):S141-5.

3. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35-46.
4. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al; Subcommittee on control of anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):623-7.
5. Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, et al. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(21):1914-29.
6. Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev* 2017;31:77-84.
7. Ageno W, Büller HR, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education task force white paper. *Thromb Haemost* 2016;116(6):1003-10.
8. Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(3):395-402.
9. Majeed Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130(15):1706-12.
10. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377(5):431-41.
11. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-41.
12. Ansell JE, Lauicht BE, Bakhru SH, et al. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016;146:113-8.

