Vol. 25 Nº 4 2015

Hemorragia digestiva irreversible en paciente tratado con dabigatrán

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:260-262 *Fecha de recepción: 13/04/2015 - Fecha de aceptación: 06/07/2015*

Romero-Candel G[1], García-Martínez EM[1], Cuesta-Montero P[2], Bautista-Sirvent F[3]
1 Servicio de Farmacia
2 Servicio de Anestesia y Reanimación
3 Servicio de Pediatría

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España)

RESUMEN
La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en la población, el riesgo de sufrir un ictus o embolia sistémica es más alto en la población mayor de 65 años. La primera línea de tratamiento para la prevención de ictus es la anticoagulación. La industria farmacéutica propone nuevas moléculas anticoagulantes para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos. Nuestro caso presenta un paciente con FA, insuficiencia renal crónica y antecedentes de hemorragia digestiva, el paciente estuvo anticoagulado con antagonista de la vitamina k y se decidió cambiar a dabigatrán, tras un tiempo en tratamiento ingresa con una hemorragia digestiva incapaz de revertir.

Palabras clave: **Dabigatrán, fibrilación auricular, NACO, reversión, hemorragia digestiva.**

Irreversible gastrointestinal bleeding in patients treated with dabigatran

SUMMARY
Prevalence of atrial fibrilation (AF) and its inheritent risk of ictus or systemic embolism is high in the population aged more than 65 years. Anticoagulation is the most effective approach in primary prevention. We assist to an emerging arsenal of new anticoagulant drugs aiming to improve compliance and reduce adverse reactions. Experience is still scarce about prescription, follow up and reversion. We present a 65 year old man with AF, chronic renal insufficiency and previous history of gastrointestinal bleeding. He was treated on vitamine K antagonist and it was switched to Dabigatran. He was admitted days after for a severe episode of gastrointestinal bleeding of fatal outcome. Robust safety data generated from clinical experience on new oral anticoagulants is needed.

Key Words: **Dabigatran, atrial fibrilation, NACO, reversion, gastrointestinal bleeding.**

Correspondencia:
Gregorio Romero-Candel
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
C/ Hermanos Falcó, 37
02006 Albacete
Correo electrónico: goyofarma@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, su prevalencia en la población general es del 1-2% y confiere un riesgo cinco veces superior a sufrir un accidente cerebro-vascular o una embolia sistémica[1,2]. Las primeras líneas de tratamiento se dirigen a la recuperación del ritmo y frecuencia cardiaca junto con una terapia preventiva anticoagulante.

Las nuevas terapias nos llevan hacia fármacos más seguros, con posologías más cómodas, menos interacciones y menos controles para su monitorización[3]. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) con mejor perfil fármaco terapéutico no están libres de riesgos a la hora de su prescripción, seguimiento y rescate por sobredosis.

Dabigatrán etexilato es un profármaco inhibidor directo de la trombina, enzima clave en la cascada de la coagulación. Se elimina vía renal en un 80%. Sus indicaciones son prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV).

La posología depende de la indicación. Se debe ajustar la dosis en pacientes con edad mayor de 75 años. También dependiendo del grado de insuficiencia renal (IR), o si hay tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (gp-P)[4]. Dabigatrán no tiene antídoto específico, si bien se ha visto que la hemodiálisis puede eliminar hasta el 60% del fármaco en 2-3 horas[5].

Presentamos un caso de prescripción, seguridad y terapia de rescate en un paciente anciano con FA tratado con dabigatrán, con insuficiencia renal crónica (IRC), antecedentes de hemorragia digestiva alta (HDA), que presenta un episodio de sangrado el cual fue imposible revertir, causando su fallecimiento.

CASO

Varón de 75 años, sin alergias conocidas, con hipertensión arterial (HTA), miocardiopatía dilatada, bloqueo de rama izquierda portador de desfibrilador automático interno. El paciente padece IRC de etiología no filiada, con niveles de creatinina plasmática en torno a 2,5 mg/dl en las últimas analíticas, acompañado de anemia crónica. Su tratamiento habitual es dabigatrán 110 mg/12h, carvedilol 25 mg/12h, furosemida 40 mg/12h, eplerenona 25 mg/24h, amlodipino 10 mg/24h, alopurinol 100 mg/24h, omeprazol 40 mg/24h, bromuro de ipatropio 2 inhalaciones/8h, fenofibrato 160 mg/24h, metamizol 575 mg/8h.

En su historia clínica presenta tres ingresos por HDA en los últimos tres años. El cardiólogo decide no reiniciar con su anticoagulante habitual (acenocumarol) que lleva pautado desde hace 3 años, debido a sus antecedentes hemorrágicos y a la inestabilidad de los valores del International Normalized Ratio (INR).

Se le prescribe dabigatrán, a dosis de 110 mg dos veces al día ya que el paciente tenía valores de aclaramiento de creatinina (ClCr) estimados de 43 ml/min y niveles de creatinina plasmática de 1,80 mg/dl.

El paciente acudió ocho meses después del inicio de tratamiento con dabigatrán al Servicio de Urgencias por un cuadro de rectorragia de 24 horas de evolución acompañado de dolor abdominal. Ingresó sobre las dos de la mañana, en este momento presentaba tensión arterial (TA) de 80/40 mmHg, valores de ClCr de 35 ml/min/m^2, urea 136 mg/ml, hemoglobina 8,1 g/dl, hematocrito de 23,6% y recuento de plaquetas $199\times10^3/\mu L$. Con respecto a los valores de la coagulación presentaba actividad protombínica 51%, INR de 1,7, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 56,2 s y fibrinógeno de 258 mg/dl. Tras dos horas en Urgencias se evidencia un nuevo episodio de rectorragia. Ante el empeoramiento progresivo y tras administrarle fluidoterapia, 5 litros de suero salino, se intentó el rescate con dos concentrados de hematíes y posteriormente con dos unidades de plasma fresco, administrando finalmente 500 UI de complejo protombínico. El paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se le realizó una gastroscopia urgente observando un punto de sangrado activo en bulbo duodenal que se intentó esclerosar con adrenalina. A pesar de todas estas medidas el paciente continuó sangrando entrando en parada cardio respiratoria por asistolia sobre las 21.30 horas.

DISCUSIÓN

Episodios hemorrágicos como el descrito en este caso son frecuentes en pacientes en tratamientos con los NACO[6].

Los fármacos eliminados por vía renal como dabigatrán tienen riesgo de acumularse y aumentar su concentración en plasma produciendo efectos adversos. Por lo que se recomienda el ajuste de dosis y seguimiento de la función renal[4]. Fármacos eliminados por el riñón, aumentan su concentración plasmática cuando la función renal se deteriora, es por ello que se debe ajustar la posología para evitar efectos adversos. En nuestro caso dicho ajuste queda reflejado al pautarle dabigatrán 110 mg dos veces al día. Hay seguimiento de la función renal en los meses posteriores, observando un aumento progresivo de creatinina llegando a un nivel de 1,9 mg/dl y una disminución ClCr estimado 35 ml/min. No obstante, en ficha técnica se contraindica su prescripción cuando el grado de insuficiencia renal pasa a ser grave (ClCr <30 ml/min). La posología y seguimiento se ajusta a lo recomendado.

No se requiere monitorización rutinaria de la anticoagulación con dabigatrán. La notificación de falsos positivos del INR desaconsejan esta prueba. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) pueden proporcionar información útil, pero estas pruebas no están estandarizadas. El TTPa refleja la intensidad alcanzada con dabigatrán, pero posee una sensibilidad limitada a concentraciones altas[4].

El paciente tenía pautado acenocumarol pero se decide cambiar a dabigatrán después de varios episodios de sangrado. Está dentro de los criterios de inclusión por FA, pero la existencia de IRC y las últimas analíticas nos indican una disminución de la función renal con posibles complicaciones debido a la acumulación de dabigatrán.

El paciente tiene riesgo de desarrollar un episodio hemorrágico debido a su edad, función renal y episodios anteriores de HDA. Según la escala de Naranjo, que evalúa la relación entre un fármaco con un efecto adverso, nos indica una posible causalidad del evento hemorrágico y la administración de dabigatrán[7]. Este suceso se notificó al centro de farmacovigilancia correspondiente.

El manejo fármaco terapéutico de pacientes que sufren sangrado cuando están en tratamiento con dabigatrán no es claro, no existen protocolos de reversión. Existen numerosos casos publicados con diferentes líneas

de actuación, en la que el principal tratamiento son factores de coagulación[8] y otros en que la hemofiltración reduce la cantidad de dabigatrán en sangre produciendo una mejora del episodio de sangrado[9].

Los NACO presentan un perfil beneficio/riesgo favorable para pacientes pero la decisión de iniciar tratamiento con dabigatrán se ha de tomar de forma individualizada a partir del riesgo tromboembólico del paciente. La guía europea de FA propone que se utilice la escala HAS-BLED[10].

Se debe estar alerta de los riesgos y beneficios de los NACO ya que en pacientes ancianos con función renal alterada, riesgo o antecedentes de sangrado, el cambio de antagonistas de vitamina k por los nuevos anticoagulantes orales no está exento de riesgos.

Los NACO amplían el arsenal terapéutico anticoagulante. Sus perfiles de seguridad, eficacia e interacciones asociados a que sus dosis son estables y no requieren controles hacen que sean alternativas interesantes pero hay que utilizarlos con precaución debido a la limitada experiencia clínica. Se necesitan más estudios en pacientes con la función renal comprometida e inestable que pueda hacer necesario algún tipo de monitorización. Así como estudios que esclarezcan el tratamiento de rescate en caso de sangrado grave o sobredosificación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. The Anticoagulation and Risk Factors Atrial Fibrillation (ATRIA) study. JAMA. 2001;285:2370-5.
2. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol. 2007;60:616-24.
3. Schulman S, et al. New anticoagulants in atrial fibrillation management. Thrombosis Research, 131, Suppl. 1(2013)S63-S66.
4. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Pradaxa (Dabigatrán EtexilateMesylate) Prescribing Information, 2012. Available at: www.pradaxa.com. Accessed January 21, 2015.
5. Maddry JK, Amir MK, Sessions D, Heard K. Fatal dabigatran toxicity secondary to acute renal failure. Am J Emerg Med. 2013 Feb;31(2):462.e1-2.
6, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for stimating the proability of adverse drug reactions of adverse drug reactions. Clin Pharmacology Ther. 1981;30:239-45.
8. Béné J, Saïd W, Rannou M, Deheul S, Coupe P, Gautier S. Rectal bleeding and hemostatic disorders induced by dabigatrán etexilate in 2 elderly patients. Ann Pharmacother. 2012 Jun;46(6):e14.
9. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, Jennings DL. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. Am J Health Syst Pharm. 2012 Oct 1;69(19):1646-50.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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 Nov; 138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.