

HEMODIÁLISIS PARA REMOVER EL ANTICOAGULANTE DABIGATRÁN EN SITUACIONES DE URGENCIA

ALDO CARRIZO¹, SEBASTIÁN CAMPBELL²

¹Servicio de Arritmias y Electrofisiología, ²Servicio de Cardiología, Clínica Bazterrica, Buenos Aires, Argentina

Resumen El dabigatrán es un nuevo inhibidor directo de la trombina, de administración oral, empleado para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. A diferencia de la warfarina, no se dispone de un antídoto conocido. La hemodiálisis ha sido sugerida como un método para remover el dabigatrán y reducir el efecto anticoagulante. Se presenta el caso de un paciente con antecedente de fibrilación auricular y medicado con dabigatrán, que fue admitido en el hospital para una cirugía abdominal de urgencia. A las seis horas de la última dosis recibida, los estudios de coagulación mostraban alteración. Ante la falta de antídoto para revertir los efectos, se decidió realizar hemodiálisis. Luego de tres horas de diálisis los parámetros de coagulación tendieron a normalizarse y el paciente fue operado sin presentar hemorragias anormales durante la cirugía o en el postoperatorio.

Palabra clave: dabigatrán, hemodiálisis, cirugía abdominal

Abstract *Hemodialysis to remove anticoagulant dabigatran during emergencies.* Dabigatran is an oral anti-coagulant from the class of the direct thrombin inhibitors, indicated for prevention of thromboembolic events in patients with non valvular atrial fibrillation. Unlike warfarin, dabigatran has no known antidote. Hemodialysis has been suggested as a method for removing dabigatran and thereby reducing its anticoagulant effect. We report the case of a patient with a known history of atrial fibrillation, treated with dabigatran, who was admitted for emergency abdominal surgery. At six hours after the last dose received, coagulation studies were altered. In absence of an antidote to reverse its effects, it was decided to perform hemodialysis. After three hours of dialysis coagulation parameters were improved and the patient underwent surgery without showing abnormal bleeding during surgery or in the postoperative period.

Key words: dabigatran, hemodialysis, abdominal surgery

La complicación más seria de la fibrilación auricular es el accidente cerebrovascular isquémico. Warfarina, un antagonista de la vitamina K, ha demostrado reducir en un 60% el riesgo de eventos tromboembólicos relacionados con la fibrilación auricular, en comparación con placebo¹. Sin embargo, el complejo manejo de los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K ha llevado al desarrollo de nuevos anticoagulantes orales.

El etixalato de dabigatrán es un nuevo inhibidor directo de la trombina, de administración oral, aprobado para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En ensayos clínicos, dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces al día ha demostrado reducir los eventos embólicos en comparación con warfarina, manteniendo un perfil de seguridad similar, con la diferencia que el dabigatrán mostró un incremento en la tasa de hemorragia gastrointestinal y una disminución

en la tasa de sangrado intracerebral². Estos resultados llevaron a que las guías clínicas sobre el manejo de la fibrilación auricular recomienden su uso como alternativa a la warfarina y, con esto, un crecimiento en la población tratada con esta droga³. Sin embargo, existe preocupación en la comunidad médica ante la utilización de este fármaco, principalmente por la falta de estrategias farmacológicas que permitan la reversión del efecto ante situaciones que así lo requieran y también por la falta de métodos rutinarios y precisos de laboratorio que permitan conocer el nivel de anticoagulación.

El objetivo de este trabajo fue comunicar el uso de hemodiálisis para remover el dabigatrán y revertir su efecto en un paciente con insuficiencia renal que requirió cirugía abdominal de urgencia.

Caso clínico

Un hombre de 85 años de edad es admitido en nuestra institución por dolor abdominal, con predominio en hipogastrio. La tomografía computarizada de abdomen con contraste oral y endovenoso reveló la presencia de sigmoiditis con perisigmoiditis, asociadas a imágenes diverticulares con líquido libre en cavidad pelviana y burbujas aéreas extraluminales subfrénicas derechas. Con diagnóstico probable de diverticulitis perforada, se decide cirugía de urgencia.

Recibido: 14-II-2013

Aceptado: 28-VI-2013

Dirección Postal: Dr. Aldo Carrizo, Servicio de Arritmias y Electrofisiología, Clínica Bazterrica, Billinghurst 2072, 1425 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4823-2104

e-mail: aldocarrizo@yahoo.com

Presentaba el antecedente de fibrilación auricular crónica tratada con amiodarona 200 mg/día y dabigatrán 150 mg dos veces al día por alto riesgo embólico con un *score* CHA2DS2-VaSc de 4 (edad, hipertensión y enfermedad arterial periférica)⁴. El interrogatorio y los análisis al ingreso no mostraron factores de riesgo adicionales para sangrado, según el HAS-BLED *score*⁵. Sin embargo, se observó una insuficiencia renal moderada, con una creatinina plasmática de 1.19 y un *clearance* de creatinina de 46.2 ml/min (método de Cockcroft-Gault). La última dosis de dabigatrán fue recibida 6 horas antes del ingreso.

Los efectos del dabigatrán se hicieron evidentes cuando se obtuvieron los primeros análisis de la coagulación, detectándose alteraciones en los diferentes parámetros medidos, con tiempo parcial de tromboplastina activado de 70 segundos (rango de referencia 25-45 segundos), rango internacional normalizado de 1.6, concentración de protrombina de 39% (rango de referencia 70-100%) y un tiempo de trombina muy elevado, > 120 segundos (rango de referencia 15-22 segundos).

Ante las alteraciones de la coagulación y la necesidad de una cirugía de urgencia, se decidió realizar hemodiálisis para remover la droga de la circulación y así reducir el riesgo de sangrado mayor durante la intervención. La hemodiálisis se realizó con el equipo BAXTER Tina, sin utilizar heparina, durante 3 horas y con un flujo sanguíneo de 300 ml/min. Al finalizar, se realizó un control de la coagulación observándose una mejoría en los parámetros medidos, con descenso del tiempo de trombina a 60 segundos (Tabla 1). Con estos valores se trasladó al paciente a la sala de cirugía, sin administrar tratamiento procoagulante.

El diagnóstico operatorio fue el de diverticulitis perforada en sigmoides, requiriendo resección del segmento intestinal afectado, exteriorizando el cabo proximal a manera de colostomía terminal y sutura al cabo distal que se dejó en la cavidad abdominal (cirugía de Hartmann). El tiempo quirúrgico fue de 95 minutos, cuantificándose una pérdida sanguínea mínima, estimada en 110 ml. No requirió la administración de ningún tipo de hemoderivados, ni drogas procoagulantes o anticoagulantes. Al finalizar la cirugía, el paciente fue readmitido en la sala de cuidados críticos con 4 drenajes abdominales y en asistencia respiratoria mecánica, siendo extubado dentro de las 12 horas. Durante las primeras 24 horas el drenaje total por los tubos fue de 70 ml, siendo posteriormente removidos por no presentar ningún sangrado anormal. El resto de la internación transcurrió sin hechos a destacar, siendo dado de alta cinco días después de la cirugía.

Discusión

Luego de 2-3 horas de ser ingerido, el dabigatrán alcanza su concentración plasmática máxima, presentando una vida media de 12 a 17 horas. Al ser una pequeña molécula lipofílica tendría un gran volumen de distribución. Solo el 35% del dabigatrán se une a proteínas plasmáticas y más del 80% es eliminado por vía renal⁶.

El primer problema que enfrentamos fue determinar si el dabigatrán estaba haciendo efecto. Los análisis de laboratorio comúnmente disponibles como el APTT, TP y RIN son capaces de demostrar que el dabigatrán está actuando, pero carecen de una sensibilidad adecuada para diferenciar entre concentraciones terapéuticas, subterapéuticas y supratrapéuticas, y por lo tanto el grado de anticoagulación alcanzado. La medición del tiempo de trombina y el tiempo de anticoagulación de ecarina se postulan como los métodos más sensibles para medir su efecto; este último no fue dosado en nuestro paciente por su escasa disponibilidad en nuestro medio⁷. Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal moderada y la reciente ingesta del fármaco contribuyeron en el grado de anticoagulación detectado inicialmente (TT > 120 segundos).

Actualmente, ningún estudio en humanos ha evaluado la efectividad de drogas procoagulantes en pacientes que requieren reversión del efecto ante una intervención de urgencia. Ensayos utilizando Factor VII activado y complejos protrombóticos en adultos sanos no han podido demostrar resultados convincentes e incluso podrían incrementar las tasas de eventos trombóticos⁸.

Teniendo presente la farmacocinética de la droga, la hemodiálisis podría tener un papel fundamental en la reversión del efecto. En un estudio previo en pacientes con insuficiencia renal, la hemodiálisis extrajo el 62% de la droga a las 2 horas y el 68% a las 4 horas⁹. Tomando este antecedente, recientemente se han publicado dos estudios en pocos pacientes y con insuficiencia renal en estadio final. Uno demostró que una sesión de hemodiálisis

TABLA 1.- Resultados de los parámetros de coagulación en el paciente analizado

	Ingreso	Post diálisis	Postoperatorio	Valor de referencia
Hematocrito (%)	41	40	39	36 - 44
Hemoglobina (g/dl)	13	12.2	12	13 - 15.8
Creatinina sérica (mg/dl)	1.19	0.81	0.85	0.57 - 1.1
CP (%)	39	45	43	70 - 100
TT (seg)	>120	60	58	15 - 22
RIN	1.63	1.40	1.42	0.88 - 1.29
APTT (seg)	70	48	43	25 - 45
Plaquetas (μ /l)	173 000	154 000	160 000	150 - 400 mil

CP = Concentración de Protrombina; TT = tiempo de trombina; RIN = rango internacional normalizado; APTT = Tiempo de tromboplastina parcial activado.

lisis de 4 horas eliminaba el 48.8% del dabigatrán a un flujo sanguíneo de 200 ml/min y el 59.3% a 400 ml/min¹⁰. Sin embargo, el otro estudio mostró que la duración de la diálisis es el principal factor que afecta la reducción del dabigatrán plasmático¹¹.

Si bien se desconoce el impacto clínico de estos resultados, empiezan a comunicarse casos similares al nuestro en donde la hemodiálisis, utilizada con modalidades diferentes, fue efectiva en situaciones de urgencia^{12, 13}. En nuestro paciente, realizada a un flujo de 300 ml/h y durante 3 horas, resultó ser segura y efectiva, logrando optimizar el TT a 60 segundos y reducir así el riesgo de un potencial sangrado. A su vez, redujo el riesgo de una potencial complicación trombótica evitando el uso de drogas procoagulantes en un paciente con alto riesgo trombótico.

En conclusión, basados en la escasa información existente y en nuestra experiencia, la hemodiálisis probablemente constituye en la actualidad la mejor opción para eliminar el dabigatrán y neutralizar su efecto en pacientes que requieran cirugía de urgencia.

Conflictos de interés: Ninguno a declarar.

Bibliografía

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 856-67.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
- Pister R, Lane DA, Nieuwlaat 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: 1093-1100.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, Withopf B, Wagner K. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
- van Ryn J, Stainger J, Haerter S, et al. Dabigatran etexilate -a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal or anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-7.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinetic* 2010; 49: 259-68
- Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 596-605.
- Liesenfeld KH, Staab A, Häetter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinetic* 2013; Mar 26. [Epub ahead of print].
- Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S, Baroody SC, Sokos G. Safe use of hemodialysis for dabigatrán removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e21.
- Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatrán by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 487-9.

LA TAPA

Reinaldo Agosteguis. "Vida-muerte-vida". De la serie Patagonia Argentina, 2003

Tierra, lana, fardos funerarios, cuero pintado y pigmentos naturales (185 cm × 120 cm), 2003.
Cortesía del autor.

Reinaldo Agosteguis nació en la ciudad de La Plata. En 1977 se recibió de arquitecto en la Universidad de La Plata cumpliendo además funciones docentes. En 1981 se radicó en Viedma, Río Negro, donde ha ejercido hasta ahora la profesión en forma independiente y donde se inició en la actividad artística. En 1991 ocupó el cargo de presidente de la Asociación de Artes Visuales del Valle Inferior de Río Negro. Es colaborador del diario Río Negro en la sección Cultura. Ha participado en el Foro Internacional de Arte y Arquitectura de Asunción del Paraguay y ha sido jurado en varios concursos.

Su obra se ha expuesto en numerosas muestras individuales y colectivas, en la Universidad Nacional de Río Negro, Centro Cultural Recoleta y Museo Eduardo Sívori de Buenos Aires, MACLA, La Plata, Galería Ática de Buenos Aires, Aeropuertos Argentina 2000 y también en la ciudad de Temuco, Chile.

Fuente: www.agosteguis.com.ar