

Reversión de sangrado pulmonar con el antídoto idarucizumab en un paciente con fibrilación auricular no valvular tratado con dabigatrán

Fecha de recepción: 24/02/2018 - Fecha de aceptación: 25/04/2018

NAVACERRADA CABRERO MI¹, SÁNCHEZ CUERVO M¹, MARQUET PALOMANES J², DELGADO SILVEIRA E¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)

RESUMEN

Paciente ingresado en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel, anticoagulado con dabigatrán que presenta un episodio de sangrado pulmonar grave.

El objeto principal del estudio es la valoración farmacodinámica del idarucizumab para neutralizar la actividad anticoagulante del dabigatrán. Los datos clínicos demuestran que el antídoto es efectivo administrado a una dosis de 2,5 g/vial y neutraliza inmediatamente la actividad del dabigatrán con un perfil de seguridad bueno.

Palabras clave: **Dabigatrán, NACO, reversión, idarucizumab.**

La dosis recomendada de idarucizumab de 5 g/vial en pacientes vulnerables puede quedar por encima de la dosis necesaria para alcanzar el efecto terapéutico para la reversión sostenida de dabigatrán.

Este caso y otros casos publicados apuntan a que la dosis se deberá individualizar en función de las características del paciente o monitorizar niveles plasmáticos para ajustar la dosis a la necesidad terapéutica efectiva del efecto anticoagulante en cada paciente.

Reversion of pulmonary bleeding with the antidote idarucizumab in a patient with atrial fibrillation not valvulate treaty with dabigatrán

SUMMARY

Patient admitted to the emergency department of a tertiary hospital, anticoagulated with dabigatran that presents an episode of severe pulmonary bleeding.

The main purpose of the study is the

pharmacodynamic assessment of idarucizumab to neutralize the anticoagulant activity of dabigatran. The main purpose of the study is the pharmacodynamic assessment of idarucizumab to neutralize the anticoagulant activity of dabigatran with a good safety profile.

Key Words: **Dabigatran, NACO, reversion, idarucizumab.**

The recommended dose of idarucizumab 5 g/vial in vulnerable patients may be above the dose necessary to achieve the therapeutic effect for sustained reversion of dabigatran.

This case and other published cases suggest that the dose should be individualized according to the characteristics of the patient or monitor plasma levels to adjust the dose to the effective therapeutic need of the anticoagulant effect in each patient.

Correspondencia:

María Isabel Navacerrada Cabrero
Hospital Universitario Ramón y Cajal
(Servicio de Farmacia)
Ctra. Colmenar Viejo km. 9, 100
28034 Madrid

Correo electrónico: mariaisabel.navacerrada@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica afectando a 2,3 millones de personas en Estados Unidos y 4,5 millones en Europa. Su incidencia aumenta con la edad, de forma que por encima de los 80 años su prevalencia es superior al 10%¹.

La anticoagulación oral está indicada en los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que presentan factores de riesgo de accidente tromboembólico, evaluados con la escala CHA2DS2-VASc. El anticoagulante oral dabigatrán, aprobado para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, puede ser considerado como alternativa a los antagonistas de la vitamina K. La dosis a utilizar dependerá del riesgo de sangrado del paciente valorado con la escala HAS-BLED².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 88 años con los siguientes **antecedentes personales**: FANV anticoagulado con dabigatrán, dilatación biauricular, úlcera duodenal tratada con gastrectomía subtotal, artritis reumatoide, Parkinson severo y linfoma no Hodgkin de la zona marginal.

Acudió al Servicio de Urgencias (SU) por disnea y por episodio de hemoptisis no cuantificada. No había presentado fiebre, dolor torácico, palpitaciones, clínica abdominal o miccional pero sí clínica infecciosa en días previos. Recibía tratamiento crónico con tamsulosina, prednisona, furosemida, digoxina, rasagilina, carbidopa/levodopa, alprazolam y dabigatrán.

Exploración física al ingreso en el SU: TA 88/53, 170 lpm, SatO₂ 95%, FR 34 rpm.

Pruebas complementarias: realizadas 8 h antes de la administración del antídoto. *Hemograma*: normal. *Pruebas de coagulación*: a su llegada el paciente presentaba un INR de 1,6 (0,8-1,2) y un tiempo de cefalina de 42,9 segundos (25-40). Se objetivó un alargamiento severo del tiempo de trombina de 104 segundos sobre un control de 16, compatible con impregnación por dabigatrán. *Bioquímica plasmática*: normal, excepto glucosa 124 mg/dl. A la hora, tras la administración del idarucizumab: *Hemograma*: normal excepto plaquetas 115×10⁹/l. *Pruebas de coagulación*: tras la administración de un primer vial de idarucizumab, el tiempo de trombina se normalizó hasta 14 segundos con un control de 16. *Bioquímica plasmática*: normal, excepto urea 88 mg/dl.

Durante su estancia en el SU, el paciente presentó una hemoptisis masiva y deterioro clínico súbito presentando bajo nivel de conciencia, SatO₂ 72%, 140 lpm y TA 93/63. Se inició ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y se realizó Angio-TAC de tórax urgente en el que no hubo evidencia de sangrado activo. En dicho TAC no se identificaron arterias bronquiales, intercostales hipertróficas que fueran susceptibles de embolización, pero sí se evidenció derrame pleural izquierdo e insuficiencia respiratoria parcial.

Cuatro meses antes y ante la sospecha de una afectación pulmonar intersticial por toxicidad por metotrexato, el Servicio de Reumatología solicitó un TAC de tórax en el que apareció un patrón de afectación pulmonar compatible con una posible toxicidad por metotrexato. Esto llevó a los reumatólogos a suspender dicho tratamiento e iniciar la administración de dosis bajas de corticoides. Los antecedentes diagnósticos y la toma del anticoagulante oral podrían justificar las manifestaciones clínicas que presentó en el SU.

El paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y se avisó al Servicio de Hematología, cuyo juicio clínico fue una probable coagulopatía de consumo en el contexto de un cuadro de sepsis de foco respiratorio, junto con una posible sobredosificación de anticoagulantes, por lo que se decidió revertir el efecto del dabigatrán. Para ello se recurrió al antídoto idarucizumab, administrándose una dosis inicial de un vial de 2,5 g y no fue necesario administrar una segunda dosis.

A pesar del tratamiento intensivo instaurado desde el ingreso hospitalario, el paciente presentó deterioro clínico progresivo, falleciendo a los seis días del ingreso.

DISCUSIÓN

La hemoptisis es una manifestación clínica grave en la que existe riesgo inmediato para la vida, debido a insuficiencia respiratoria por asfixia, causada principalmente por la inundación del árbol traqueobronquial, más que por el cuadro de shock hipovolémico³. Este posible empeoramiento obliga a disponer de una pauta clara y rápida para el manejo de la hemoptisis masiva y potencialmente fatal.

Por ello ante una hemoptisis derivada de una posible intoxicación por dabigatrán la recomendación es actuar de forma rápida administrándose el antídoto específico idarucizumab.

La disponibilidad del antídoto en los ámbitos sanitarios es necesaria ya que su administración precoz puede condicionar el pronóstico del paciente intoxicado⁴.

Con la evidencia actual disponible la administración del idarucizumab es de elección en términos de seguridad y eficacia⁵. Cuando no se disponía del antídoto específico, y en los casos de hemorragia severa o cirugía urgente, la única opción terapéutica era la utilización del factor VII recombinante activo o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA). Sin embargo estos fármacos tienen una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos descritos, por lo que se deben evitar para corregir las hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán, especialmente desde el momento en el que se dispone el antídoto específico idarucizumab⁶.

En nuestro caso el antídoto estuvo correctamente indicado, ya que se trataba de un paciente adulto en tratamiento con dabigatrán, con una dosis administrada hacía menos de 6 h, y que durante su estancia en el Hospital presentó una hemorragia potencialmente mortal. El interés del caso clínico radica en que se consiguió una adecuada reversión del efecto anticoagulante tras la administración de una única dosis de idarucizumab, ya que el paciente presentó una evolución de estabilidad hemodinámica y respiratoria a los pocos minutos de su administración, no precisando repetir la dosis.

Nuestro paciente tenía 88 años y presentaba un estado de fragilidad o vulnerabilidad importante. La posibilidad de reversión del sangrado en pacientes de estas características con una dosis única de 2,5 g de idarucizumab, debería ser confirmado con más estudios clínicos ya que la indicación posológica según ficha técnica⁷, es de 2 viales de 2,5 g administrados por vía intravenosa en dos perfusiones o en bolo de forma consecutiva de entre 5 y 10 minutos cada uno. Pensamos que la administración de un solo vial del antídoto puede suponer una novedad terapéutica, y aunque tiene que confirmarse con la realización de estudios específicos, podría conseguirse una optimización del manejo terapéutico de las intoxicaciones por dabigatrán.

No obstante hay publicaciones^{8,9}, de casos de reversión incompleta de los efectos del dabigatran con 5 g de idarucizumab, debido a la recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatran libre y por tanto, persistir los parámetros de coagulación prolongados.

Podemos concluir que, aunque la dosis indicada en ficha técnica son dos viales, en la práctica clínica habitual no siempre se cumple esta indicación. Este caso y otros casos publicados apuntan a que la dosis se deberá individualizar en función de las características del paciente o monitorizar niveles plasmáticos para ajustar la dosis a la necesidad terapéutica efectiva del efecto anticoagulante en cada paciente.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Guindo Soldevila J, Martínez Ruíz D, Robert D, Tornos P y Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(C):9-13.
2. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):25-32.
3. P. García López, M.Á. Palma Otero, M. Contreras González. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología 3ª Edición Edita: ERGON C/Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid), 2016. Disponible en: http://www.neumotur.net/files/publicaciones/ebook/20-HEMOPTISIS-Neumologia-3_ed.pdf (Consultado: 22/05/2017).
4. Escobar C, Divison JA. Idarucizumab y dabigatran. Datos del estudio RE-VERSE AD. Madrid: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1349911> (Consultado: 03/06/2017).
5. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20.
6. Temboury F, Buforn M, Cabrera-Bueno F. Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas. *Cardiocre.* 2014;49(3):102-4.
7. Ficha Técnica Praxbind®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consultado 07 de Julio de 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003986/WC500197462. (Consultado: 01/06/2017).
8. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1317-21.
9. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost.* 17;15:1317-21.