



CARTA AL EDITOR

Reversión guiada de dabigatrán en un caso de shock hemorrágico masivo



Guided reversal of dabigatran in massive hemorrhagic shock

Sr. Editor,

Los eventos tromboembólicos son un importante problema de salud pública. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso preferente de anticoagulantes orales directos (ACOD) para su prevención o tratamiento en pacientes con fibrilación auricular o enfermedad tromboembólica venosa¹. El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina (factor IIa) cuyo uso aumenta debido a sus ventajas sobre los antagonistas de la vitamina K: menor riesgo de hemorragia intracraneal, dosis fijas sin precisar controles de laboratorio ni restricción dietética, escasas interacciones y más rápido inicio y fin de su efecto farmacológico, lo que facilita la planificación de procedimientos invasivos². Los pacientes con ACOD pueden sufrir hemorragias graves o requerir cirugía emergente y precisar un diagnóstico y tratamiento reversor del efecto anticoagulante inmediato (teragnosis). Como las pruebas convencionales conllevan tiempos de respuesta excesivos, los test viscoelásticos (TVE), que se realizan en sangre total y ofrecen resultados en minutos, pueden ser de

gran utilidad si incluyen test específicos para la detección de los ACOD (si el nivel es > 50 ng/ml) basados en la activación con ecarina para los anti-IIa (ECA-test[®]) o con veneno de víbora Russell para los anti-Xa (RVV-test[®])³.

Se presenta el caso de una paciente encontrada en su domicilio con bajo nivel de conciencia. Fue trasladada al hospital, y en la sala de emergencias se objetivó hipotensión, coagulopatía grave y sangrado difuso de la mucosa gástrica mediante endoscopia. Se inició tratamiento con hemocomponentes y hemoderivados guiado por TVE, según el protocolo de transfusión masiva del hospital, que no consiguió controlar el sangrado. La paciente tenía prescrito dabigatrán por un tromboembolismo pulmonar desde hacía 3 meses. La TC solo mostró un sangrado digestivo difuso intraluminal. Se administró una dosis de 5 g de idarucizumab, siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica, pero la coagulopatía no se corrigió y el sangrado persistió. Por ello, se decidió ampliar el estudio de TVE (Clotpro[®]; Enicor GmbH, Munich, Alemania) con un test específico para dabigatrán (ECA-test[®]), que confirmó un intenso efecto anticoagulante de este (fig. 1), y medir niveles de dabigatrán con un test específico (HemosIL[®]; Instrumentation Laboratory Company, Bedford, EE. UU.; coagulómetro ACL TOP-750[®]), que evidenció un nivel 6 veces mayor al límite superior de referencia (1.287 ng/ml). El sangrado pudo controlarse después de administrar en 3 ocasiones la misma dosis (tabla 1), con la consiguiente mejoría clínica de la paciente, que finalmente confesó su intención autolítica.



Figura 1 Resultado de los test viscoelásticos (ClotPro[®]) bajo los efectos de dabigatrán. EX-test: vista del proceso de coagulación tras la activación de la vía extrínseca. IN-test: prueba de cribado de la vía intrínseca de la coagulación. FIB-test: detección de fibrinógeno funcional. AP-test: prueba EX-test con inhibición de la fibrinólisis para confirmar la actividad hiperfibrinolítica. HI-test: prueba IN-test con adición de heparinasa para confirmar la presencia de heparina. ECA-test: prueba específica para antagonistas directos de la trombina (poco afectado por las heparinas o por antagonistas directos del factor X activado (FXa). RVV-test: prueba específica para antagonistas directos del FXa.

A5 y A10: amplitud a los 5 y 10 minutos tras el CT; CFT: tiempo de formación del coágulo; CT: tiempo de coagulación; MCF: firmeza máxima del coágulo; (mm): amplitud del coágulo en milímetros; (s): tiempo en segundos.

Tabla 1 Evolución del sangrado masivo y analítica de la coagulopatía grave tras dosis repetidas de idarucizumab 5 g

Variables	Antes de la 1.ª dosis	Antes de la 2.ª dosis	Antes de la 3.ª dosis	Tras la 3.ª dosis
Sangrado	Sí	Sí	Sí	No
Dabigatrán (ng/ml) (30-225)	#	1287	269,9	51,6
TTPA-ratio (0,75-1,25)	4,63	4,07	3,41	0,94
TTPA (s) (24,8-37,2)	143,4	126,1	105,6	29,1
INR (0,75-1,25)	10,49	4,92	3,99	0,97

INR: *international normalized ratio*; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

#No se analizaron los niveles de dabigatrán antes de la 1.ª dosis.

El estudio RE-VERSE AD concluyó que idarucizumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad y especificidad por dabigatrán, revierte rápida y eficazmente su actividad anticoagulante tras una dosis única⁴. Su uso rara vez es necesario, salvo en casos de hemorragia potencialmente mortal o de cirugía emergente⁵. En el presente caso, sin embargo, al tratarse de una sobredosificación se precisaron dosis repetidas guiadas por test de laboratorio.

En conclusión, los TVE específicos detectan con una alta sensibilidad y especificidad la presencia de dabigatrán en sangre justificando el uso de antidotos, aunque los test cuantitativos plasmáticos específicos permiten guiar más eficientemente su administración.

Financiación

Sin financiación para la elaboración del manuscrito.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido en la concepción y diseño (M. Fernández Caro, M. Casado Mendez, F.J. Rodríguez Martorell y A.M. Puppo Moreno), la adquisición de datos (MFC, MCM, FJRM) o el análisis e interpretación de los datos (M. Casado Mendez y F.J. Rodríguez Martorell), así como en la revisión crítica del contenido intelectual (Casado Mendez, F.J. Rodríguez Martorell y A.M. Puppo Moreno). M. Fernández Caro ha sido el principal autor que ha escrito el artículo, F.J. Rodríguez Martorell ha aportado las figuras, A.M. Moreno Puppo ha sido revisor del artículo y M. Casado Mendez ha sido revisor del artículo y ha confeccionado la tabla. Todos han dado su aprobación final a la versión enviada para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los Dres. José Garnacho Montero, Ángel Herruzo Avilés y Esteban Fernández Hinojosa por su apoyo en la revisión final del manuscrito.

Bibliografía

1. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, Piazza G, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. When direct oral anticoagulants should not be standard treatment: JACC state-of-the-art review. *Am Coll Cardiol.* 2024;83:444–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.038>.
2. Zhou Y, Yao Z, Zhu L, Tang Y, Chen J, Wu J, et al. Safety of dabigatran as an anticoagulant: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.626063>, 626063.
3. Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottko O, et al. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. *Anaesthesia.* 2021;76:373–80, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15254>.
4. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
5. Llau JV, Aldecoa C, Guasch E, Marco P, Marcos-Neira P, Paniagua P, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage. First update 2023 (document HEMOMAS-II). *Med Intensiva (Engl Ed).* 2023;47:454–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.05.006>.

Manuel Fernández Caro^{a,*}, Manuel Casado Méndez^a, Francisco Javier Rodríguez Martorell^b y Antonio Manuel Puppo Moreno^a

^a UGC de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b UGC de Hematología, Sección de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mfercar@outlook.es

(M. Fernández Caro).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.08.005>

0210-5691/ © 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se

reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.