

Sangrado rectal tras la administración de Dabigatrán.

P. DÍAZ DE RADA* L. MUÑOA**, S. DE LA RIVA**
HOSPITAL REINA SOFÍA DE TUDELA* Y CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

Resumen. Presentamos el caso de tres pacientes intervenidos de prótesis total de cadera, que tras la administración protocolaria de trombotoprofilaxis con Dabigatrán, presentaron un sangrado rectal importante, siendo este la primera manifestación de un cáncer colorrectal. Todos los casos se trataron durante el postoperatorio inmediato mediante cirugía tratamiento adyuvante. En el caso de un sangrado rectal tras la administración de los nuevos fármacos anticoagulantes es obligatorio descartar patología pre-existente antes de, simplemente, sustituir o suspender la medicación.

Rectal bleeding after administration of Dabigatran.

Summary. We observed rectal bleeding in three asymptomatic patients after administration of Dabigatran in the postoperative period, being this the first manifestation of rectal cancer. In all cases Dabigatran was used as DVT prophylaxis. The cause of bleeding in the three cases was an asymptomatic and previously unknown colo-rectal cancer. All patients underwent tumoral resection surgery. With rectal bleeding in the immediate postoperative period after administration of oral anticoagulants, rectal cancer screening must be performed.

Correspondencia:
Pablo Díaz de Rada
Departamento de Traumatología
Hospital Reina Sofía de Tudela
Carretera Tarazona Km 3
31500 Tudela, Navarra
e-Mail: pderada.pddr@gmail.com

Introducción

La cirugía protésica de cadera y rodilla presenta un alto riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), que alcanza el 40-60% en aquellos pacientes en los que no se ha seguido un tratamiento profiláctico correcto¹⁻³. Dentro de las medicaciones que se emplean para la prevención disponemos desde el año 2008 del Dabigatrán etexilato, un anticoagulante oral, cuya farmacodinamia y farmacocinética permiten su administración en una sola dosis diaria sin necesidad de monitorización⁴.

Cuando se emplea como profilaxis antitrombótica presenta una tasa de efectos adversos similar a la observada con otros tratamientos disponibles⁵. Habitualmente los efectos no deseados más comúnmente observados no son de importancia y están relacionados con el aparato digestivo destacando las náuseas y el malestar gástrico. No obstante, como ocurre siempre que se emplean anticoagulantes, cabe la posibilidad de tener complicaciones hematológicas inclu-

yendo sangrado que en ocasiones puede llegar a poner en riesgo la vida del paciente⁶. En el caso de Dabigatrán, los eventos hemorrágicos en pacientes en los que se realiza una profilaxis tromboembólica son bajos⁵ y la mayoría de los casos se localizan en la zona intervenida, con una tasa muy baja de sangrados en otras localizaciones o tras el alta⁷.

El objetivo de este trabajo es el de presentar tres casos en los que tras la colocación de una prótesis total de cadera, en el postoperatorio inmediato, presentaron sangrado rectal importante. En los tres casos se halló un carcinoma rectal asintomático y desconocido hasta el momento de la cirugía.

Casos

Caso 1: Paciente de 63 años de edad. Como único antecedente previo, el paciente presentaba una hipercolesterolemia por la que se encontraba en tratamiento con Atorvastatina 20 mg. No presentaba antecedentes familiares de cáncer colorrectal, la madre del paciente requirió tratamiento por un carcinoma renal. No se encontró anemia en la analítica preoperatoria.

El paciente fue intervenido mediante abordaje posterior de cadera y colocación de una prótesis de recubrimiento. Siguiendo el protocolo habitual del centro, el paciente recibió tratamiento profiláctico con Dabigatrán, comenzando la

marcha con ayuda de muletas al día siguiente de la cirugía. En el segundo día postoperatorio, encontrándose previamente bien, el paciente presentó deposiciones en las que había abundante sangre fresca y una bajada de hemoglobina respecto a la analítica realizada esa misma mañana de 5,3 g/dl. Como medida preventiva se retiró el tratamiento anticoagulante y se transfundieron 600 cc de sangre autóloga con buena respuesta hemodinámica.

El tercer día postoperatorio, se realizó una colonoscopia diagnóstica en la que se halló una tumoración rectal. Tras los estudios de extensión y biopsia el diagnóstico fue de cáncer rectal moderadamente diferenciado (T2-N0-M0). Una vez recuperado de la cirugía, el paciente recibió tratamiento del carcinoma encontrándose en la actualidad (3 años después) libre de la enfermedad.

Caso 2: Paciente de 60 años de edad. Presentaba como antecedentes personales una hipertensión en tratamiento con diuréticos. La madre del paciente había fallecido a los 59 años debido a un cáncer colorrectal. Nunca se había realizado una colonoscopia. En la analítica preoperatoria no presentaba anemia.

El paciente, al igual que el primer caso, fue intervenido mediante la colocación de una prótesis de recubrimiento. De la misma manera que en el caso anterior, se siguió con el protocolo habitual de tratamiento profiláctico con Dabigatrán y de movilización postquirúrgica.

En el segundo día postoperatorio el paciente comenzó a sufrir dolor abdominal aunque no presentaba náuseas ni vómitos. Realizó una

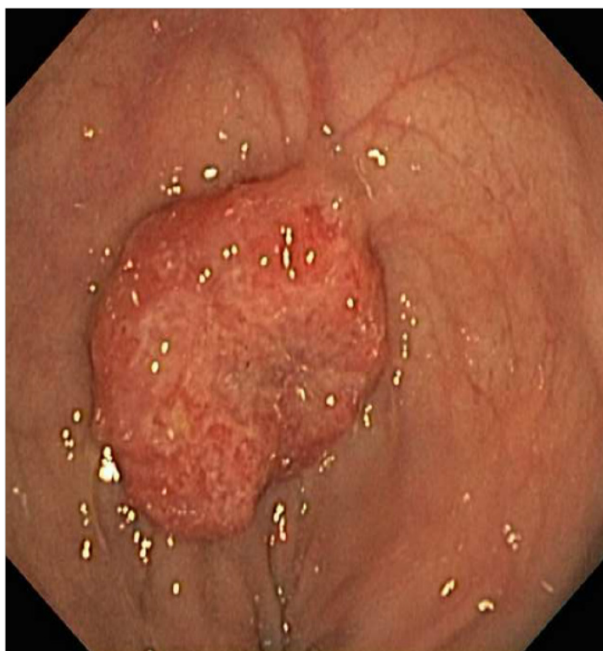


Figura 1. Tumoración rectal tras la colonoscopia.

deposición en la que se objetivó sangre fresca. El paciente se presentaba afectación hemodinámica (taquicardia e hipotensión), así como una caída con respecto a los valores previos de hemoglobina de 4,3 g/dl, por lo que se retiró la anticoagulación y se transfundieron 600 cc de sangre autóloga.

En la colonoscopia que se realizó al paciente, se objetivó una masa a nivel rectal (Fig. 1), que tras las biopsias y estudios de extensión se diagnosticó de adenocarcinoma rectal moderadamente diferenciado (T2-N0-M0), en el contexto de poliposis intestinal. Dos años tras el tratamiento el paciente se encuentra libre de enfermedad.

Caso 3: Paciente de 82 años, como únicos antecedentes presentaba un bocio multinodular sin antecedentes oncológicos familiares. La analítica preoperatoria mostraba valores de hemoglobina ligeramente por debajo de los rangos considerados normales (12,2 g/dl (13-18)).

El paciente fue intervenido mediante la colocación de una PTC cementada por abordaje posterior. El postoperatorio se desarrolló sin complicaciones, siguiendo la pauta habitual de profilaxis antitrombótica con Dabigatrán y de movilización del paciente.

En el tercer día postquirúrgico, el paciente realizó varias deposiciones en las que se apreciaba sangre fresca en abundancia. A pesar de que no presentó inestabilidad hemodinámica, se pudo observar una caída de 5,1 g/dl de hemoglobina. Como en los otros dos casos se suspendió el tratamiento antitrombótico y se transfundieron 720 cc de sangre.

Tras las pruebas que se realizaron, se halló una tumoración en recto que tras los estudios de extensión se diagnosticó de carcinoma rectal (T2-N0-M0). Dos años tras la cirugía y tratamiento del tumor el paciente se encuentra libre de enfermedad.

En todos los casos el sangrado cesó 24 horas tras la retirada del tratamiento anticoagulante. Tras las pruebas diagnósticas los pacientes siguieron en todos los casos el plan de alta y rehabilitación normales, aunque, por precaución, se cambió el tratamiento profiláctico al alta a enoxaparina.

Discusión

El Dabigatrán es un anticoagulante oral que inhibe de manera selectiva y reversible de la trombina⁸⁻¹⁰. Los diferentes estudios que se han realizado muestran que es una molécula comparable a la enoxaparina en efectividad y seguridad para la prevención de la trombosis venosa profunda tras la colocación de una artroplastia total de cadera o rodilla⁸⁻¹⁰. Los estudios reali-

zados en voluntarios sanos y en pacientes a los que se les ha colocado una prótesis muestran que su farmacocinética y farmacodinamia permiten su administración en una única dosis oral sin necesidad de monitorización¹¹. Asimismo, el hecho de que no requiere metabolización por el citocromo p450 hace que el fármaco tenga un bajo número de interacciones tanto alimentarias como medicamentosas^{10,12,13}.

En lo que ha riesgo de sangrado se refiere, los estudios muestran tasas de sangrado importante similares a las de la enoxaparina (tasas inferiores al 2%)¹⁴⁻¹⁶. En la mayoría de los casos el sangrado se produce en el sitio quirúrgico y sólo en un trabajo¹⁴ se describen sangrados con consecuencias fatales para el paciente. Los datos que se disponen muestran un fármaco seguro y con un índice bajo de complicaciones graves más allá de las complicaciones hemorrágicas inherentes a todo tratamiento antitrombótico.

El hecho de su cómoda vía de administración y la seguridad del tratamiento, hacen que el empleo de Dabigatrán se esté extendiendo en nues-

tra práctica diaria. Así pues nos estamos encontrando ante nuevas situaciones, especialmente en lo que al sangrado de los pacientes se refiere, que no tienen, de momento, un protocolo de actuación estandarizado. Siempre que usamos un nuevo fármaco aparecen situaciones como las de los pacientes que presentamos en este trabajo que no aparecen en las guías habituales.

Dado que no existe antídoto en el momento actual, en los casos de sangrado que requieran tratamiento, hay que plantearse tratamientos alternativos para eliminar el fármaco de la sangre como puedan ser la hemodiálisis o la plasmaféresis¹⁷, aunque en pocos casos va a ser necesario¹⁸.

Aunque el sangrado es una complicación infrecuente pero inevitable de todo tratamiento anticoagulante o antiagregante, no debemos caer en el error de pensar ante todo paciente que reciba estas medicaciones que no existe otra causa de sangrado oculta más allá de la medicación. Todo sangrado que no afecte a la zona intervenida debe ser estudiado en profundidad.

Bibliografía:

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 26 (Suppl 3):338S-400S.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 15:100:3484-8.
3. Castellet E, Pedró L, Otero R. Consenso SECOT sobre tromboembolismo en en la cirugía protésica de rodilla y cadera. *Rev Ortp Traumatol* 2013; 57:150-9
4. Verma AK. Dabigatran etexilate: a new thrombin inhibitor. *Med J Aust* 2010; 192:407-12
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J et al: Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 17:361:1139-51.
6. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96:1200-6.
7. Lotke PA. Rivaroxaban for thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2008; 13:359:2174, author reply 2175-6.
8. Huel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem*. 2002; 45:1757-66.
9. Wiene W, Stassen JM, Pripke H, Ries UJ, Huel N. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rats. *Thromb Haemost* 2007; 98:333-8.
10. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-27.
11. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303.
12. Brooke E, Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1354-73.
13. Wittkowsky AK. Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25:72-7.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosenthaler N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovello F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-11.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosenthaler N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370(9591):949-56.
16. Eriksson BI, Quinlan DJ. Oral anticoagulants in development: focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery. *Drugs* 2006; 66:1411-29.
17. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 15:111:4871-9.
18. Haverkamp D, Hutter BA, Büller HR. The use of specific antidotes as a response to bleeding complications during anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J. Thromb Haemost* 2003; 1:69-73. for venous thromboembolism. *J. Thromb Haemost* 2003; 1:69-73.