



Manejo de la hemorragia con anticoagulantes orales directos

Pere Llorens

Servicio de Urgencias, UCE y UHaD.

Hospital General de Alicante

30 de Noviembre de 2016.

Alicante

Relevancia, incidencia y factores de riesgo de sangrado en pacientes con anticoagulación oral

- **Riesgo de sangrado:** Aumenta 1,4 a 3,4 %/año
- **Factor de riesgo:**
 - **Intensidad de la coagulación:**
 - AVK: : INR > 3, x 2 riesgo de sangrado mayor comparado con el INR 2-3
 - ACOD: relación dosis-eventos adversos
 - **Edad:**
 - Ancianos: x 2 riesgo sangrado
 - > 85 años: x 2,5 riesgo sangrado intracraneal
 - **Comorbilidad:**
 - Insuficiencia renal, hepatopatía, diabetes mellitus: x 2,5 riesgo sangrado
 - **Medicación concomitante:**
 - Aspirina, Clopidogrel y AINES: riesgo de sangrado digestivo

Riesgo Hemorragia: Resumen

	Dabigatran 150 mg/12 h	Dabigatran 110 mg/12 h	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Hemorragia intracraneal	↓ 59 %	↓ 70 %	↓ 58 %	↓ 33 %	↓ 53 %
Hemorragia mayor	↔	↓ 20 %	↓ 31 %	↔	↓ 20 %
Hemorragia Digestiva	↑ 48 %	↔	↔	↑ 66 %	↑ 23 %
Ictus Embolismo	↓ 35 %	↔	↓ 21 %	↔	↔
Mortalidad	↔	↔	↓ 11 %	↔	↔

↔ Sin diferencias significativas

Riesgo de sangrado

PERSPECTIVE

DABIGATRAN AND POSTMARKETING REPORTS OF BLEEDING

Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

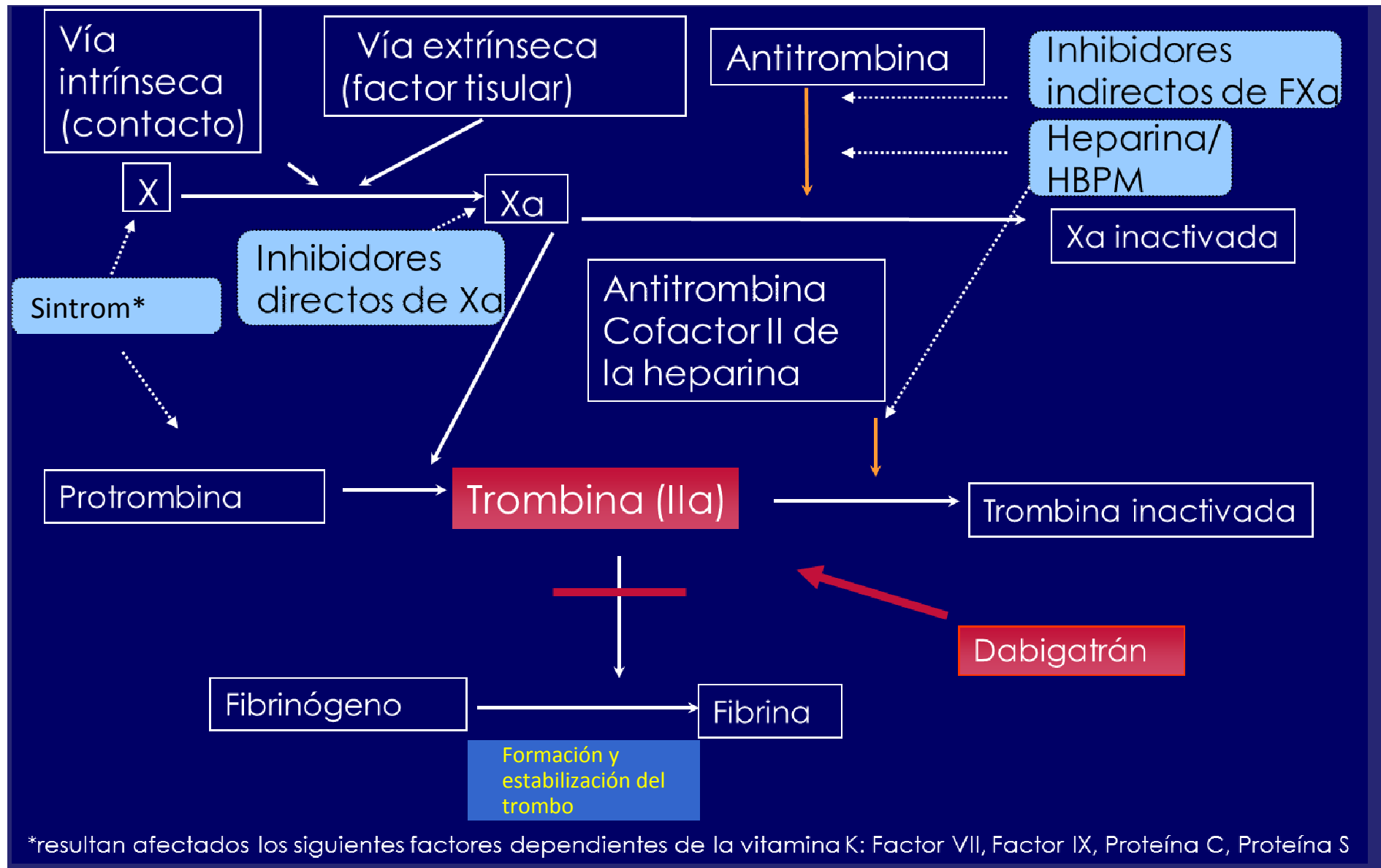
Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*						
Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/100,000 days at risk)
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	<u>10,599</u>	16 →	1.6	<u>43,541</u>	160 →	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9



Características de los ACOD

	Acenocumarol	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Diana	Vit K	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Vía	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidad	> 80 %	> 80%	> 50%	100%	6%
Pico	1-3 días	1-4 h	3 h	1-3 h	< 2 h
Vida media	7-9 h	6-9 h	8 – 15 h	6-11 h	12 – 17 h
Posología	24 h	24 h	12 h	24 h	12 h
Excreción renal	0 %	66%	25%	35 %	80%
Antídoto	No	No	No	No	SI

Cascada de la coagulación



Interpretación de los resultados de la coagulación

	Tiempo Protrombina	Tiempo de Tromboplastina parcial activado (TTPa)
Dabigatran	↑ o sin cambios	↑
Rivaroxaban	↑ o sin cambios	↑ o sin cambios
Apixaban	↑ o sin cambios	↑ o sin cambios
Edoxaban	↑ o sin cambios	↑ o sin cambios

Interpretación de los resultados de la coagulación: Dabigatran

TTPa:

- ✓ Aumenta x 1,5 valores de control
- ✓ Valor predictivo negativo óptimo
- ✓ < 30-36 sg.: sin efecto significativo.

Tiempo Trombina (TT):

- ✓ Tiempo normal, excluye la presencia de niveles significativos de dabigatrán

Tiempo de ecarina:

- ✓ Relación lineal entre los niveles de dabigatrán
- ✓ Normal, excluya la presencia de dabigatrán

Manejo del sangrado con ACOD: 5 factores clave

- 1.- El tiempo transcurrido desde la **última dosis**.
- 2.- Los factores condicionantes de su farmacocinética: **aclaramiento de creatinina** , las posibles **interacciones farmacológicas**
- 3.- Determinación de la **actividad anticoagulante** existente: test rutinarios de coagulación
- 4.- La **localización del sangrado**
- 5.- Cuantificar la magnitud del sangrado y su **repercusión**, evaluar los factores propios del paciente

Aclaramiento de creatinina	Semivida eliminación (horas)
>80 ml/min	13
>50 a ≤80 ml/min	15
>30 a ≤50 ml/min	18
≤30 ml/min	27

DABIGATRAN

Manejo del sangrado con ACOD

- **Nivel 1:** Hemorragia menor o necesidad de intervención quirúrgica no urgente.
- **Nivel 2:** Hemorragia moderada-grave o necesidad de intervención quirúrgica con urgencia diferida.
- **Nivel 3:** Hemorragia con compromiso vital o afectación de órgano crítico o necesidad de intervención urgente no demorable.

Manejo del sangrado con ACOD

Nivel 1: Hemorragia menor o necesidad de intervención quirúrgica no urgente:

- ✓ Ejemplos: Epistaxis, equimosis, hematuria. Biopsias. Fractura de cadera.
- ✓ Aceptable la reversión de la anticoagulación > 24 horas
- ✓ No se retira ACOD
- ✓ En ocasiones: Fluidos y transfusión
- ✓ Tratamiento local
- ✓ El efecto anticoagulante se disipa en el tiempo

- **Hemostasia local**
(compresión mecánica, ligadura, sutura, hemostasia química o eléctrica)
- **Ácido tranexámico**
local u oral (25 mg/kg)
- **Reducir o suspender siguiente dosis de dabigatrán**
- **Carbón activado**
si < 2 h de ingesta del dabigatrán

Manejo del sangrado con ACOD

Sangrado menor o necesidad de intervención quirúrgica no urgente o urgente diferida: El efecto anticoagulante se disipa en el tiempo

	Tiempo desde la última dosis antes del procedimiento menor	Tiempo desde la última dosis antes de la cirugía mayor
Dabigatran		
> 50 ml/min	1 día	2 días
30-50 ml/min	2 días	4 días
≤ 30 ml/min	4 días	5-6 días
Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban		
> 50 ml/min	1 día	2 días
30-50 ml/min	1-2 días	3-4 días
≤ 30 ml/min	2 días	4 días

Manejo del sangrado con ACOD

Nivel 2: Hemorragia moderada-grave o necesidad de intervención quirúrgica con urgencia diferida:

- ✓ Ejemplos: Hemorragias digestivas. Colecistitis aguda
- ✓ Aceptable la reversión de la anticoagulación dentro de las 24 horas
- ✓ Se retira ACOD temporalmente
- ✓ Precisa de medidas de soporte: Fluidos, trasfusión, tratamiento local
- ✓ El efecto anticoagulante se disipa en el tiempo (cirugía mayor)

• **Medidas generales**

- *Asegurar diuresis adecuada
- *Optimizar oxigenación tisular
- *Identificación punto de sangrado y hemostasia (quirúrgica, endoscópica, radiología intervencionista)
- *Reposición de volumen

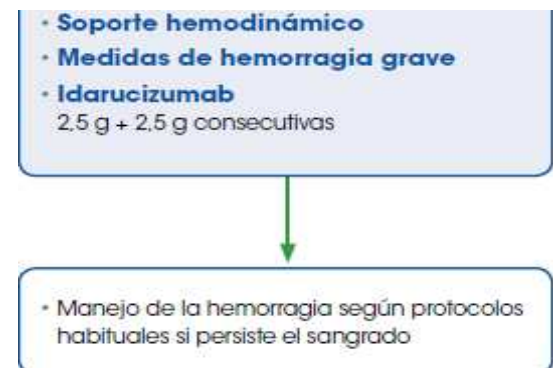
• **Transfusión hemoderivados**

- *Mantener hemoglobina y plaquetas adecuadas a la situación clínica

Manejo del sangrado con ACOD

Nivel 3: Hemorragia con compromiso vital o afectación de órgano crítico o necesidad de intervención urgente no demorable:

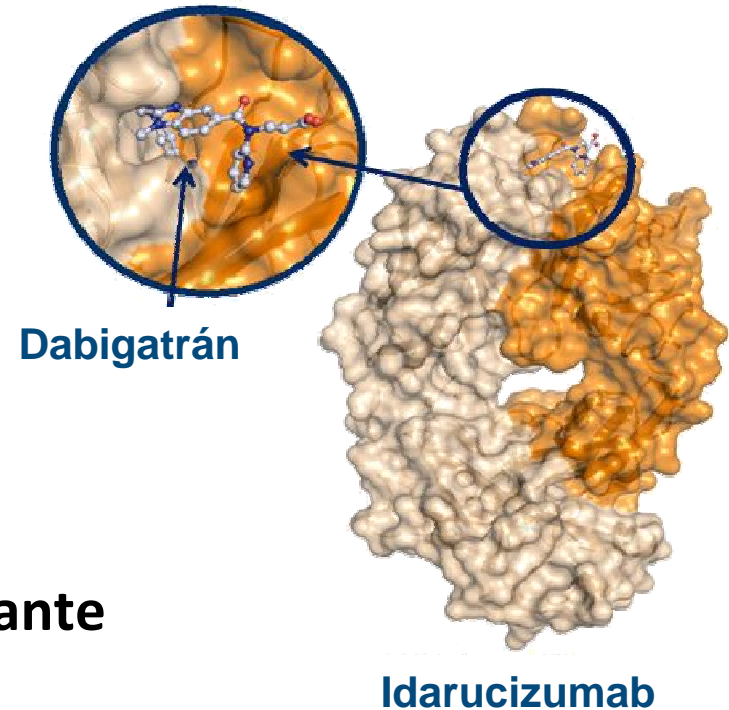
- ✓ Ejemplos: Hemorragias en SNC, pericardio, ocular. Hemorragias digestivas con shock. Politrauma. Perforación de víscera hueca
- ✓ Inmediata la reversión de la anticoagulación en < 1 hora
- ✓ Precisa de medidas de soporte: Fluidos, transfusión, tratamiento local
- ✓ El efecto anticoagulante debe revertirse lo mas rapido posible:
 - ✓ Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban: Complejo protrombínico
 - ✓ **Dabigatran: Idarucizumab (Praxbind®)**



Manejo del sangrado con ACOD:

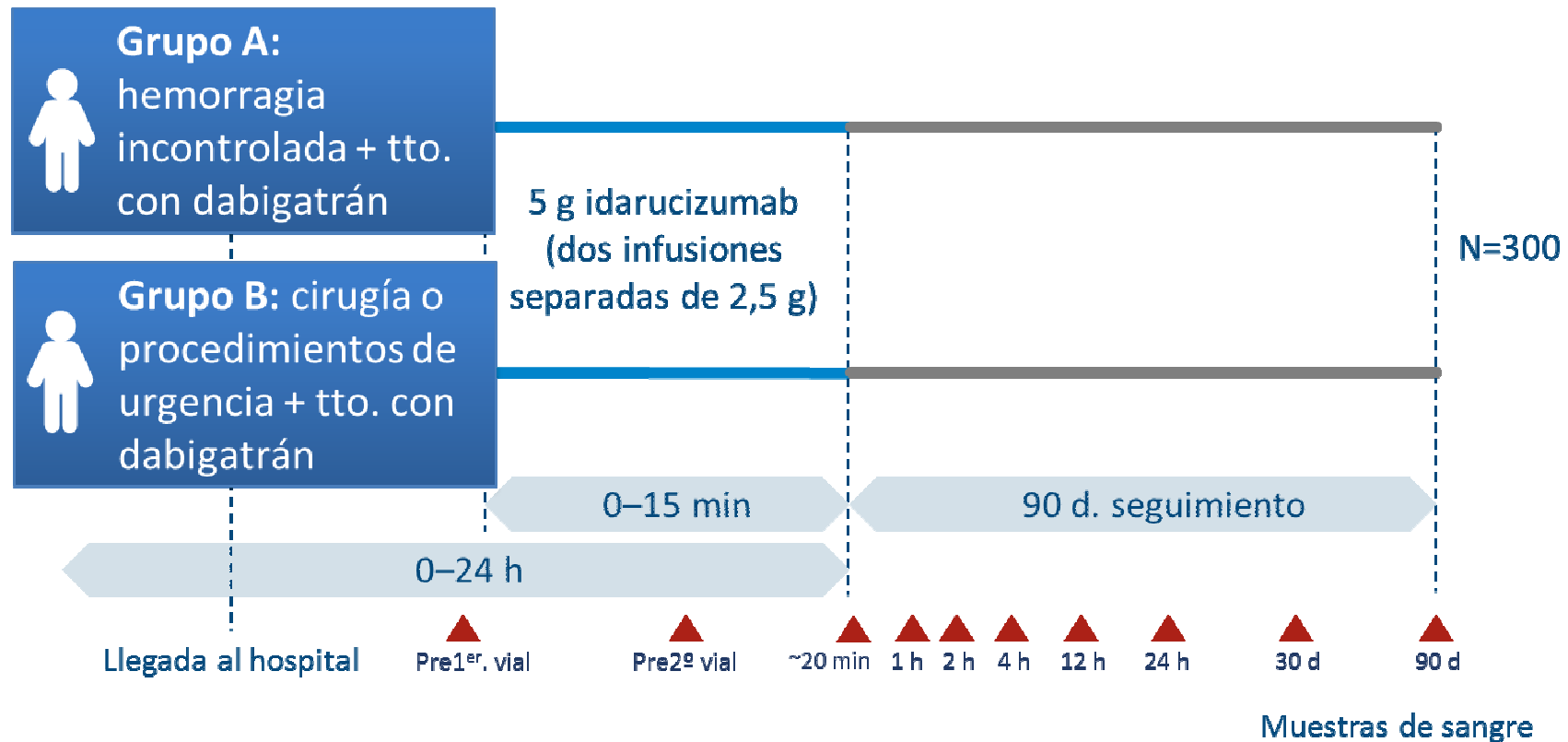
Idarucizumab

- Fragmento Fab **humanizado**
 - Alta afinidad de unión específica para dabigatrán
- **Excreción** principalmente **renal**
- **Semivida corta**
- **Sin interacciones** farmacológicas
- **Sin actividad procoagulante o anticoagulante**
- **Administración:** bolo o infusión rápida IV
- **Reduce el sangrado, Reversión inmediata, completa y mantenida del efecto anticoagulante** de dabigatrán



Manejo del sangrado con ACOD:

Idarucizumab



Manejo del sangrado con ACOD:

Idarucizumab

Características	Grupo A	Grupo B	Total
Nº	n=51	n=39	N = 90
Indicación de dabigatrán para la prevención de ictus en FANV	47/51	39/39	86/90
Edad mediana, rango (a.)	77 (48–93)	76 (56–93)	76,5 (48–93)
ACr mediano, rango (mL/min)	51,5 (15,8–186,8)	60,1 (11,5–171)	57,6 (11,5–186,8)
Tiempo desde la última dosis según el paciente, mediana (h)	15,2	16,6	15,4
Elevación basal del TTd	40/51	28/39	68/90
Elevación basal del TCE	47/51	34/39	81/90
Elevación basal del TTd o TCE	47/51	34/39	81/90



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D.,
Elaine M. Hylek, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D.,
Jerrold H. Levy, M.D., Frank W. Selker, M.D., Joachim Stangier, Ph.D.,
Thorsten Steiner, M.D., M.M.Sc., Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and
Jeffrey I. Weitz, M.D.

Manejo del sangrado con ACOD:

Idarucizumab

Características	Grupo B
Fracturas óseas	8
Colecistitis aguda	5
IRA, colocación de catéter	4
Apendicitis aguda	3
Infección de la articulación/herida	3
Absceso (suprapúbico, escrotal)	2
Isquemia mesentérica aguda	2
Diseción aórtica	1
Deterioro agudo de la válvula aórtica	1
Taponamiento pericárdico	1
Obstrucción de intestino delgado	1
Neumotórax	1
Probable perforación de víscera	1
Hernia umbilical encarcerada	1
Peritonitis	1
Punción lumbar	1
Gangrena EII	1
Angina inestable	1
Obstrucción ureteral obstruction, hidronefrosis	1
Total	39

Tiempo medio hasta la intervención:

1,7 horas

La reversión máxima mediana en las siguientes 4 h fue del 100% para:

- TTd
- TCE

(evidente tras el 1^{er}. vial de idarucizumab)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D.,
Elaine M. Hylek, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D.,
Jerrold H. Levy, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D.,
Thorsten Steiner, M.D., M.M.E., Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and
Jeffrey I. Weitz, M.D.

Manejo del sangrado con ACOD:

Idarucizumab

- En una cohorte de **pacientes ancianos**, con multimorbilidad y en tto. con **dabigatrán**, que presentaban urgencias potencialmente mortales:
 - Una dosis de 5 g de idarucizumab resultó en una **reversión completa e inmediata** de la anticoagulación por dabigatrán en el 88-98% de los pacientes.
 - El **tiempo mediano** hasta el cese de la hemorragia en el Grupo A fue **<12 h**.
 - La **hemostasia intraoperativa** fue considerada “normal” en el 92% de los pacientes valorables del Grupo B.
 - **No** se identificaron **problemas de seguridad**.

Manejo del sangrado con ACOD:

Idarucizumab



Obra considerada de interés científico por SEMES



Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

Con el aval de:



SEDAR
Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Con el auspicio de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)



SETH
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Solicitado el aval:



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Socio estratégico:



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA



SOCIO ESTRATÉGICO

Gracies!
