

GUIA PARA EL MANEJO SOBRE EL EXCESO DE ANTICOAGULACION ORAL

ANTICOAGULACION:

Existen actualmente distintos fármacos con capacidad anticoagulante, actuando en distintas fases de la cascada de la coagulación.

❖ ANTICOAGULANTES ORALES (ACOs):

Antagonistas de la Vitamina K: Impiden la activación de los factores Vit. K dependientes (II, VII, IX, X) y proteínas C y S

- Acenocumarol (Sintrom®)
- Warfarina (Aldocumar®)

Inhibidores del factor Xa:

- Apixaban (Eliquis®)
- Rivaroxabán (Xarelto®)

Inhibidores de la Trombina:

- Dabigatrán (Pradaxa®)

EXCESO DE ANTICOAGULACION ORAL

El efecto indeseado en el tratamiento con anticoagulantes son las hemorragias de distinta índole. Su manejo terapéutico está relacionado con la actividad y severidad de esta.

Al igual que las hemorragias las situaciones de cirugía urgente plantean un mismo problema en pacientes con ACOs. Si la cirugía puede retrasarse 12-24 hs, la actitud es similar a los pacientes con sangrado menor, en cambio si la patología quirúrgica compromete la vida del paciente y la cirugía no puede demorarse, la actitud será similar a hemorragias mayores o críticas.

Existen factores de riesgos relacionados con la aparición de hemorragias (Tabla N° 1):

Factor de Riesgo	Riesgo superior
Edad	Avanzada
Sexo	Femenino
Tiempo de anticoagulación	1° año
INR ideal (2-3;2,5-3.5)	Alto
INR actual	Alto
Indicación	Enfermedad Arterial
Hemorragia GI previa	
Enfermedad Cerebrovascular	
Hipertensión	
Diabetes Mellitus	
Alcoholismo	
Enfermedad hepática	

Tabla N° 1: Factores de riesgo asociado a hemorragias en pacientes anticoagulados.

Las Hemorragias pueden clasificarse como fatales, mayores o menores (Tabla N°2).

FATALES	
- Muerte secundaria a hemorragia	Demostrada por autopsia, prueba de imagen o clínicamente evidenciada
MAYORES O GRAVES	
- Intracraneal (CRITICA)	Demostrada con prueba de imagen
- Retroperitoneal	Demostrada con prueba de imagen
- Intraocular	No conjuntival
- Hematoma muscular espontaneo asociado a síndrome compart.	
- Pericardica	
- Intrarticular no traumática	
- Necesidad de procedimiento invasivo para detener el sangrado	
- Sangrado activo de cualquier orificio + PAS \leq 90 mmHg, o oliguria o descenso de \geq 2 gr /dl de la Hb	
MENORES O NO GRAVES	
- Cualquier otro sangrado	

Tabla N° 2: Clasificación de sangrado en pacientes anticoagulados

Independientemente del tipo de hemorragia, se deberá actuar no solo revirtiendo el efecto del fármaco, sino también en el tratamiento sintomático o quirúrgico de las hemorragias

OPCIONES TERAPUETICAS

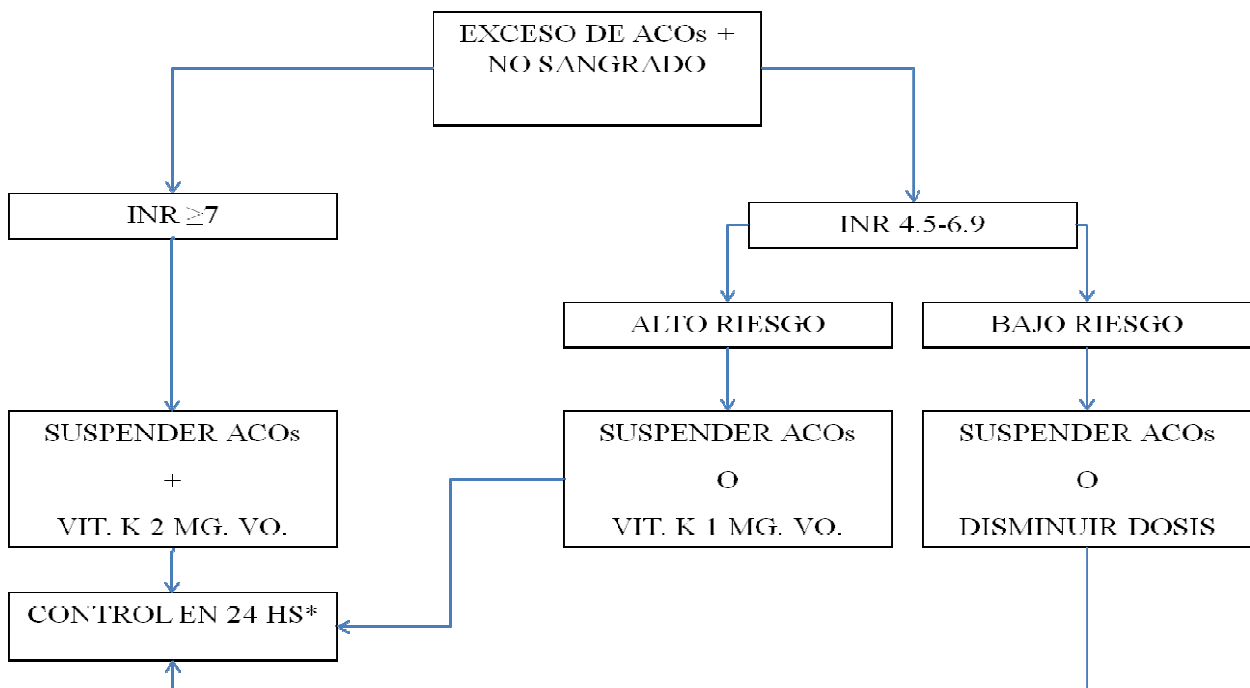
1. Suspender dosis de ACOs: Se debe suspender el tratamiento anticoagulante hasta que la situación haya sido controlada, pero la omisión de dosis por sí solo no tiene una función significativa en la situación de emergencia debido a la lenta resolución del efecto anticoagulante.
2. Vitamina K: Consigue invertir la acción de los ACOs Vit. K dependientes de forma parcial o total, dependiendo de la vía de administración y de la dosis utilizada. La administración intravenosa proporciona una rápida corrección de la anticoagulación con efectos en el INR a las 4-6 horas. La vía oral proporciona una corrección de la anticoagulación de forma más lenta en un periodo de 24 horas. Se desaconseja el uso subcutáneo por una errática absorción.
 - Konakion (Roche Farma)
Amp oral/inj 10 mg/1ml
Pediat amp 2 mg/0.2ml
3. Plasma Fresco Congelado (PFC): Es el resultado de separar el plasma de la sangre de un donante y congelarlo a una temperatura inferior a -18°C en las 8 horas siguientes a la extracción. El plasma contiene proteínas (albúmina, globulinas y factores de la coagulación), siendo adecuado para la reposición de estos factores. La mayoría de los factores de la coagulación son estables a temperatura de refrigeración, excepto el VIII y, en menor grado, el V. Para mantener niveles adecuados de los factores V y VIII debe conservarse el plasma congelado.

La dosis habitual es de 10-20 ml/Kg y se debe solicitar a banco de sangre con una espera de unos 30 minutos.
4. Concentrado de Complejo Protrombinico (CCP): Beriplex®, Octaplex®. El CCP se produce por el fraccionamiento de mezclas de plasma de donantes. Contiene factores II, VII, IX y X en concentraciones aproximadamente iguales. El efecto es rápido, pero debido a la vida media corta de Factor VII (6 horas), es esencial también el uso de Vit. K intravenosa. Casi todos los sujetos tratados con ACOs, por definición, tiene una condición predisponente a la trombosis y los riesgos versus los beneficios, por lo que debe evaluarse en función del paciente y la situación. Estrecha supervisión se debe tener en cuanto a la administración CCP en pacientes con un historial de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad hepática, después de una intervención quirúrgica, los recién nacidos, coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con CCP debe ser sopesado contra el riesgo potencial de complicaciones. Riesgo de trombosis de 1-4%
Se administra en dosis aproximadas de 25-50 U/Kg.

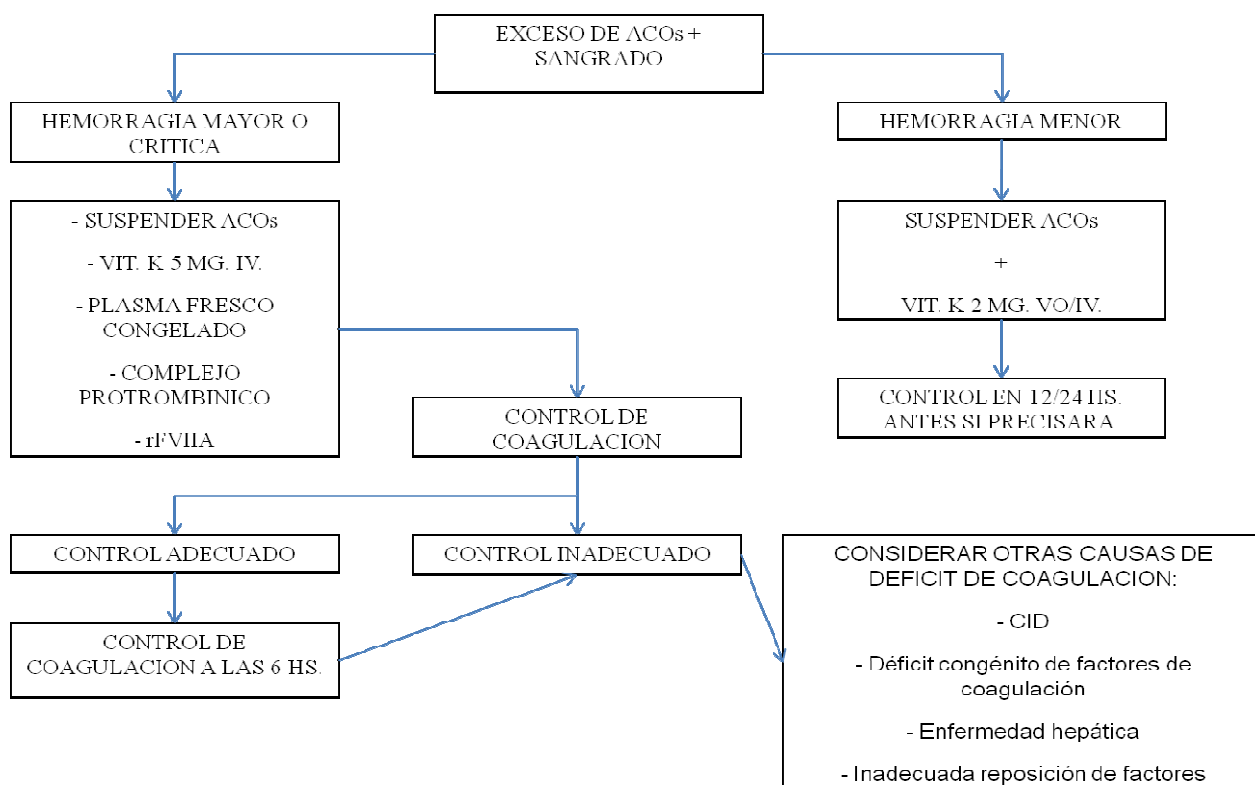
5. F.VII activado recombinante (rFVIIa): Novoseven®. Activación de Factor VII de la coagulación. Existen actualmente controversias en su uso. Algunos autores y guías señalan que corrige los tiempos de coagulación pero NO disminuye la hemorragia. Otros defienden que su uso SÍ es eficaz. Además presenta una tasa alta de trombosis entre el 5-10%.

Se administra dosis habitual de 90-100 mcg/kg

EXCESO DE ANTICOAGULACION CON FARMACOS VITAMINA K DEPENDIENTES



*Antes si precisa



NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

En los últimos años ha salido al mercado nuevos fármacos anticoagulantes, con alto perfil de seguridad pero con el inconveniente de no presentar un antídoto específico en casos de urgencias. Estos fármacos pertenecen al grupo de inhibidores del Factor Xa (Apixabán, Rivaroxabán) y de la Trombina (Dabigatrán).

Actualmente solo existen estudios *in vitro*, en animales y en humanos sanos, pero no existen estudios con hemorragias como factor de estudio.

TABLE II. Types of Studies Evaluating Reversal of New Oral Anticoagulants

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Oral activated charcoal	No data	In vitro	No data
Hemodialysis	No data	Human volunteers	No data
Hemoperfusion with activated charcoal	No data	In vitro	No data
Fresh frozen plasma	No data	Mouse model	No data
Activated factor VIIa	No data	Rat model	Rat and baboon model
3-factor PCC	No data	No data	No data
4-factor PCC	No data	Human volunteers and rat model	Human volunteers

1. DABIGATRAN:

ACO inhibidor directo de la trombina con una vida media de 12-14 horas. Su eliminación es fundamentalmente renal y su vida media se prolonga en Insuficiencia renal.

HEMORRAGIA LEVE: Tratamiento de la hemorragia. Posponer dosis siguiente del fármaco.

HEMORRAGIA MAYORES O CRÍTICAS:

- Tratamiento de la hemorragia
- Si el consumo del fármaco es < a 2 horas administrar carbón activado
- Forzar diuresis dado que presenta eliminación renal (Furosemida 2 amp iv).
Eliminación fundamentalmente renal
- Plasma Fresco Congelado. Dosis 10-20 ml/Kg
- Complejo Protrombinico. Dosis 25-50 UI/Kg
- Factor VIIa recombinante. Dosis 90-100 mcg/kg
- Hemodiálisis. SI pero complicado si la hemorragia es grave

2. RIVAROXABAN. APIXABAN:

ACOs inhibidores directos del Factor Xa con alta unión a proteínas.

HEMORRAGIA LEVE: Tratamiento de la hemorragia. Posponer dosis siguiente del fármaco.

HEMORRAGIA MAYORES O CRÍTICAS:

- Tratamiento de la hemorragia
- Si el consumo del fármaco es < a 2 horas administrar carbón activado
- Forzar diuresis dado que presenta eliminación renal (Furosemida 2 amp iv).
Eliminación renal parcial
- Plasma Fresco Congelado. Dosis 10-20 ml/Kg
- Complejo Protrombinico. Dosis 25-50 UI/Kg
- Factor VIIa recombinante. Dosis 90-100 mcg/kg

Bibliografía:

1. Guidelines for management of over anticoagulation with warfarin. Rose Gill. Harrogate and District. NHS Foundation trust
2. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Walter "Sunny" Dzik*. Plasma Trasfusion. Volumen 52, May 2012 Supplement
3. Warfarin reversal. J.P Hanley. Review. J. Lin Pathol 2004.
4. Reversal of coumarin-induced over-anticoagulation. Makris M & Watson HG *British Journal of Haematology* 2002;118:926
5. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. R. Alikhan *EMJ* Feb 2013
6. Uso del complejo protrombinico en pacientes anticoagulados que desarrollan hemorragia intracraneal. M.T. Bartolomé Navarro. *Emergencias* 2012
7. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. David Bruce and Tim JC Nokes. *Anesthesiology* 2008
8. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Scott Kaatz, *American Journal of Hematology*, 2012.
9. 2011 Clinical Practice Guide on anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant Associated Bleeding Complications in Adults, Mary Cushman et al. *American Society of Hematology*