

### REVERSIÓN DEL EFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

#### Autores:

Dr. Luis Ariel del Val M.P.N. 10594/

Esp. en Medicina Transfusional 4869

Esp. en Hematología 10319

Bioquímica María Gabriela González Achaval M.P.N. 2382

Especialista en Hemostasia CE 175

ORIGEN. Salud Reproductiva

DAMIC. Fundación Ruscalleda

La anticoagulación oral es un procedimiento médico en constante avance. Los anticoagulantes orales más empleados actualmente continúan siendo los cumáricos que inhiben el ciclo biológico de la vitamina K, necesario para la carboxilación del extremo amino – terminal del ácido glutámico de las proteínas hepáticas (factores II, VII, IX y X), las que se transforman de inactivas a activas. En nuestro país existen dos drogas genéricas: **warfarina sódica (Circuvit y Coumadin) y acenocumarol (Sintrom y Azecar)**. Sus dosis terapéuticas son controladas por RIN (Rango Internacional Normalizado), generalmente entre 2,00 y 3,50. En los años recientes los **Anticoagulantes Directos (DOACs)** han mostrado ventajas sobre los anti Vit K, excepto por el precio y la disponibilidad de antídotos. Las formas comerciales disponibles son **dabigatran etexilato (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban**. Existen situaciones clínicas que imponen modificación del tratamiento anticoagulante oral y obligan a respuestas ante la presencia de dudas o eventos.

#### PACIENTES CON CUMARINICOS

##### A.-Situaciones quirúrgicas: Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Programado

##### Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Inmediato

Manejo del paciente electivo para cirugía o procedimiento invasivo: todo paciente anticoagulado debe ser considerado de riesgo para trombosis y/o hemorragia, por lo cual se debe tener en cuenta el diagnóstico que originó el TAO (Tratamiento Anticoagulante Oral)

##### 1) Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Programado en paciente con cumarínicos:

- Evaluar el riesgo de sangrado quirúrgico = Cirugía mayor, mediana o menor
- Evaluar el riesgo de suspender TAO = patología del paciente por la cual está anticoagulado
- Conocer con qué droga está anticoagulado (Tabla 1)
- Evaluar si es necesario hacer “puente” con HBPM (Heparina Bajo Peso Molecular) o HSNF (Heparina Standart No Fraccionada), en dosis profiláctica o tratamiento hasta el momento del procedimiento programado.

##### Protocolo de reversión de cumarínicos :

- Suspender 3 – 4 días antes del procedimiento (**Acenocumarol**), ó 5-6 días antes (**Warfarina**)(Tabla 1)
- Vitamina K oral (Kacerutin o Tanvimil K) según necesidad. Electivo en > 75 años o pacientes desnutridos.
- Control de laboratorio previo 24 hs. antes del procedimiento con normalización de tiempo de protrombina: Quick 70%

##### Situaciones en las que es necesario mantener “PUENTE” con HBPM o HSNF en dosis profilácticas o tratamiento, según riesgo de trombosis, hasta el momento de la cirugía o procedimiento invasivo programado:

Fibrilación auricular con 1 factor de riesgo (> 75 años; diabetes; insuficiencia cardíaca; hipertensión; stroke o crisis isquémica cerebral previa)

Síndrome Antifosfolípido con evento previo

R.V.Aortico y/o Mitral mecánica

R. V. biológica 3 meses previos

Stroke isquémico

TEV – TEPA 12 meses previos

Trombo ventricular

### **2) Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Urgente en paciente con Cumarínicos :**

- a) Suspender de inmediato el anticoagulante
- b) Establecer tratamiento escalonado progresivo según evolución y tiempo disponible.
- c) Vit. K parenteral: Konación ampollas 10 mg IV
- d) Plasma fresco congelado 10 – 15 mg / kg peso
- e) Concentrado comercial de Factor IX (factores II, VII, IX, X) (Protromplex, Beriplex, Hemofactor) según urgencia
- f) Profilaxis antifibrinolítica con Arotran o Ipsilon
- g) Desmopresina
- h) Control de laboratorio previo inmediato al acto quirúrgico: Quick 70%

### **B.- Situaciones imprevistas: 1.-Sangrado Mayor**

#### **2.-Sangrado NO - Mayor Clínicamente Relevante**

#### **3.-Sangrado NO Clínicamente Significativo**

#### **1) Sangrado Mayor:**

Definición: asienta en órganos nobles: pericardio, retroperitoneo, cerebro, o hemorragia que produce un descenso de 2 puntos o más en los niveles de Hb, o que requiere transfusión de 2 o más unidades de GR. Pone en peligro la vida u ocasiona la muerte. Sangrado mayor puede o no ser causado por los anticoagulantes, pero en todo caso favorece la hemorragia y empeora el curso clínico, por lo cual siempre se debe revertir el efecto anticoagulante.

#### **Protocolo de reversión de cumarínicos en sangrado mayor:**

- a) Suspender de inmediato el anticoagulante
- b) Hacer vía parenteral para administrar soluciones; establecer tratamiento escalonado progresivo según evolución y tiempo disponible.
- c) Vit. K parenteral: Konación ampollas 10 mg IV
- d) Plasma fresco congelado 10 – 15 mg / kg peso
- e) Concentrado comercial de Factor IX (factores II, VII, IX, X) (Protromplex, Beriplex, Hemofactor) según urgencia y evolución.
- f) Factor r.VIIa (Novoseven) sólo en caso de hemorragia no controlable.
- g) Control clínico del sangrado. Control de laboratorio seriado: QUICK; RIN; KPTT. Eventualmente otros controles de acuerdo a etiología del sangrado. Proseguir terapéutica ajustada hasta conseguir cohibir hemorragia. Evaluar posible tratamiento quirúrgico.

#### **2) Sangrado NO – Mayor Clínicamente Significativo:**

Definición: Epistaxis que dura más de 5 minutos o repetida 2 o más veces en 24 hs o que requiere taponaje o cauterio. Hematuria macroscópica. Equimosis o hematomas >100 cm<sup>2</sup> (10 x 10cm). Sangrado que requiere tratamiento quirúrgico o clínico o internación. Cualquier sangrado que pueda comprometer clínicamente al paciente

#### **Protocolo de reversión en pacientes con cumarínicos:**

- a) Suspender o reducir temporariamente el anticoagulante
- b) Establecer tratamiento escalonado progresivo según evolución y tiempo disponible.
- c) Vit. K oral o parenteral según naturaleza, intensidad y localización del sangrado
- d) Plasma fresco congelado 10 – 15 mg / kg. peso
- e) Concentrado comercial protrombínico (factores II, VII, IX, X) (Protromplex, Beriplex, Hemofactor) según urgencia

#### **Controles de efecto clínico – terapéutico:**

Control clínico del sangrado. Control de laboratorio seriado: tiempo de protrombina (QUICK); nivel de RIN; tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT). Eventualmente otros controles de acuerdo a etiología del sangrado. Proseguir terapéutica ajustada hasta conseguir cohibir hemorragia. Evaluar posible tratamiento quirúrgico.

#### **3) Sangrado NO Clínicamente Significativo:**

Definición: Todo sangrado no comprendido en los ítems anteriores. No requiere tratamiento, o es sólo local, paliativo o cosmético.

### **C.-Paciente con RIN mayor de 3,50 sin sangrado:**

Si el RIN no supera el nivel 5,00, reducir dosis del cumarínico o suspender por 1–2 días (según el nivel del RIN); esto será suficiente para disminuir la concentración plasmática del anti Vit. K y permitir la carboxilación hepática de las proteínas inactivas (Factores II, VII, IX y X). Se producirá una reducción del valor del RIN sin alcanzar los niveles basales.

Repetir laboratorio (Quick, KPTT y RIN) en 24 – 48 hs. y adecuar la dosis del medicamento.

Si el RIN supera el nivel 5,00 es prudente medicar Vit. K oral o parenteral y mantener una estrecha vigilancia sobre el paciente. Interrogar sobre medicación concomitante (Amiodarona, Hipolipemiantes) o situaciones clínicas (Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia renal) que pudieran modificar respuesta al cumarínico.

### **D.- Procedimientos puntuales en los que NO es necesario discontinuar anticoagulación**

**Odontológicos:** Exodoncias no complicadas, Endodoncias, Prótesis, Procedimientos periodontales

**Oftalmológicos:** Enucleación del cristalino

**Dermatológicos**

**Estudios gastrointestinales:** excepto con toma de biopsia

### **PACIENTES CON DOACs (Direct Oral Anticoagulants)**

#### **A.Situaciones quirúrgicas**

#### **1) Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Programado en paciente con DOACs :**

- Conocer la droga con la cual está anticoagulado
  - Conocer el riesgo de sangrado de la cirugía programada
  - Dabigatran con Cr/Ci <sup>(1)</sup> > 50 y alto riesgo de sangrado suspender 2 días antes  
y bajo riesgo de sangrado suspender 1 día antes
  - Dabigatran con Cr/Ci < 50 y alto riesgo de sangrado suspender 3 días antes  
y bajo riesgo de sangrado suspender 3 día antes
  - Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban con alto riesgo de sangrado suspender 2 días antes  
con bajo riesgo de sangrado suspender 1 día antes
- (1) Clearance de creatinina

#### **2) Cirugía Mayor o Procedimiento Invasivo Urgente en paciente con DOACs :**

- Suspender de inmediato el anticoagulante (vida media muy corta)
- Informar al cirujano y acordar estrictas medidas de hemostasia quirúrgica
- Control de laboratorio previo que sólo sirve para descartar eventuales trastornos de la hemostasia NO dependientes de DOACs: QUICK, KPTT, Fibrinógeno, Recuento de Plaquetas. No deben usarse pruebas básicas para monitorar anticoagulación con DOACs
- Proceder de acuerdo al nivel de sangrado

#### **B. Situaciones imprevistas**

#### **1) Protocolo de reversión de DOACs en sangrado mayor:**

- Suspender de inmediato el anticoagulante
- Hacer vía parenteral para administrar soluciones; establecer tratamiento escalonado progresivo según evolución y tiempo disponible. Soporte hemodinámico: restablecer volemia, Globulos Rojos, Plasma, Cristaloides
- Control del sitio de sangrado: compresión, sutura, endoscopia, embolización.
- Complejos Protrombinicos comerciales (factores II, VII, IX, X) (Protromplex, Beriplex, Hemofactor) según urgencia y evolución.
- Arotran o Ipsilon
- rFVIIa? (Novoseven) sólo en caso de hemorragia no controlable.
- Carbon activado?
- Hemodiálisis en pacientes con Pradaxa
- Control de Laboratorio del sangrado: las pruebas de hemostasia corrientes no son útiles para definir diagnostico ni terapéutica: no hay rangos terapéuticos. Los métodos cualitativos denotan presencia o ausencia. El pico max es 2 hs. después de la ingesta y caída rápida al valle a las 12 hs. en dosis bid y 24 hs. en dosis única.

**Dabigatran:** prolonga KPTT pero es insensible en altas concentraciones. T° de trombina diluido es muy sensible; (kit comercial). Ecarin: ensayo coagulométrico TCE o cromogénico ECA

**Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban :** Cromatografía líquida de alto rendimiento (gold estándar). AntiXa con calibradores específicos. Tiras para orina Deasense

	Tiempo de protrombina	APTT	Pruebas para monitoreo
Dabigatran	Poco sensible a la presencia de Dabigatran, especialmente a concentraciones bajas	Prolongación de acuerdo a los niveles de Dabigatran. Es variable según el reactivo	Tiempo de Trombina diluido
Rivaroxaban	La sensibilidad depende del reactivo	Poco sensible. Es variable según el reactivo	<b>Pruebas cromogénicas anti FXa/ Calibrador específico</b>
Apixaban	La sensibilidad depende del reactivo	Poco sensible. Es variable según el reactivo	<b>Pruebas cromogénicas anti FXa/ Calibrador específico</b>

j) Antídotos específicos:

Idarucizumab (Ac monoclonal en Dabigatran )

Andexanet Praxbind Beheringer

Ciraparantag

### 2) Protocolo de reversión de DOACs en sangrado NO mayor clínicamente significativo

a) Suspender el anticoagulante.

b) Hacer vía parenteral para administrar soluciones; establecer tratamiento escalonado progresivo según evolución y tiempo disponible. Soporte hemodinámico: restablecer volemia, Globulos Rojos, Plasma, Cristaloides

c) Control del sitio de sangrado: compresión, sutura, endoscopía, embolización.

d) Proceder escalonadamente según la evolución y gravedad del sangrado. Por tener vida media muy corta, después de 12 hs en las dosis bid, o 24 hs en monodosis, proceder de acuerdo a criterios hemostáticos generales pues ya ha desaparecido el efecto anticoagulante

### 3) Sangrado NO Clínicamente Significativo:

Definición: Todo sangrado no comprendido en los ítems anteriores. No requiere tratamiento, o es sólo local, paliativo o cosmético.

Anticoagulantes orales	Actividad	Duración acción
Acenocumarol (Sintrom-Azecar- genéricos)	Anti – Vit K	2 – 3 días
Warfarina (Circuvit – Coumadin)	Anti – Vit K	5 – 6 días
Dabigatran Etxilato (Pradaxa)	Anti. Trombina	12 hs.
Rivaroxaban (Xarelto –genéricos)	Anti Xa	24 hs.
Apixaban (Eliquis)	Anti Xa	12 hs.
Edoxaban	Anti Xa	12 hs.

Tabla 1.- Drogas originales y productos farmacéuticos en nuestro país.

Medicamento	Intervalo de Suspensión	Antídoto	Control pre-Operatorio	Puente
Anti Vit – K Cumarinicos	3-4 días (AC) 5-6 días (WF)	Vit. K Plasma Fresco Conc. Factor IX	Tº Quick 70%	HBPM HSNF
Aspirina	7-9 días	Plaquetas?	Tº Sangría Agregometría	–
Clopidogrel	7 días	Plaquetas?	Tº Sangría Agregometría PFA	–
HSNF	Antes de la próxima dosis	Protamina	KPTT	HBPM
HBPM	6-12 hs.	Protamina? Ciraparantag	Anti Xa <0.10 UI/ml?	–
Fibrinolíticos	24 hs.	Crioprecipitados Fibrinógeno	Fibrinógeno > 200 mg.	–
Anti IIb-IIIa	24 hs.	Plaquetas	Tº Sangría	–

Dabigatran	24 hs.	Praxbind Ciraparantag	T° Trombina Diluido	HBPM
Ribaroxaban	24 hs.	Andexanet Ciraparantag	Anti Xa con Calibradores Específicos	HBPM
Apixaban	24 hs	Andexanet Ciraparantag	Anti Xa con Calibradores Específicos	--
Edoxaban	24 hs	Andexanet Ciraparantag	Anti Xa con Calibradores Específicos	--
Bivalirudin	24 hs.	?	KPTT Quick T° Trombina	--

Tabla 2.- Intervalos necesarios de suspensión y sugerencias de antidotos para anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

- 1- Jose M. Ceresetto y colaboradores: recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) Anti Xa y Anti II. Medicina 2022; vol 82 (suplemII):1-55
- 2.-Van der Hulle T et al (2014) Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 12:320–328. doi:10.1111/jth. 12485 2.6
- 3.-Korin J. Anticoagulantes orales directos (DOACs) en el perioperatorio. Hematología Vol 23: 247-252 Octubre 2019
- 4.-Barnes G et al. Recommendations on the nomenclature for oral anticoagulants: communications from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13: 1154-6
- 5.-W.H.Dzik. Reversal of oral factor Xa inhibitors by protrombin complex concentrates: a re-appraisal. J Thromb Haemost 2015; 13 (Suppl 1): S 194 S 94