

Reversión de la anticoagulación en paciente bajo tratamiento con anticoagulantes orales y hemorragia cerebral

Raúl Carrillo Esper,* Rogelio Sánchez García,** Jorge Raúl Carrillo Córdova***

Resumen

La hemorragia cerebral parenquimatosa es una de las complicaciones más graves del tratamiento con anticoagulantes orales, con mortalidad asociada de más de 50%. La magnitud de la prolongación del Índice de Normalización Internacional (INR) correlaciona y predice la expansión del hematoma, las secuelas funcionales y la mortalidad. Por lo anterior una intervención temprana y oportuna para revertir la coagulopatía y limitar la extensión del hematoma mejorará de manera significativa la evolución de los enfermos disminuyendo la morbitmortalidad. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales basados en la evidencia relacionados a la reversión de la coagulopatía en enfermos con hemorragia cerebral secundaria a anticoagulantes orales en base a vitamina K, plasma fresco congelado, concentrados de protrombina y Factor VII recombinante activado.

Palabras clave. Hemorragia intracerebral. Anticoagulantes orales. Concentrados de protrombina. Plasma fresco congelado. Vitamina K. Factor VII recombinante activado.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia que se diagnostica cada vez con más frecuencia, sobre todo, en el grupo etario que rebasa la sexta década de la vida, en donde su prevalencia puede llegar a ser de 5 a 15%, elevándose de 35 a 50% en aquellos pacientes que además cursan con insuficiencia cardiaca ya sea sistólica o diastólica con función sistólica preservada. Una de sus principales complicaciones es el evento vascular cerebral de tipo embólico secundario a la formación de coágulos dentro de la aurícula o de la orejuela izquierdas. Esta complicación tiene un riesgo cinco veces mayor cuando se compara al ritmo sinusal. Los factores de riesgo para su desarrollo en pacientes con FA son la hipertensión arterial, edad

Abstract

Life-threatening intracranial hemorrhage, predominantly intracerebral hemorrhage (ICH), is the most serious complication of oral anticoagulant therapy, with mortality excess 50%. The degree of INR prolongation at the time of ICH predict progressive hematoma enlargement, functional outcome and mortality. Early intervention focused on rapid and effective correction of coagulopathy in order to prevent continued bleeding and expansion of hematoma improving outcome. The objective of this paper is review current concepts related the timing and therapeutic measurements with Vitamin K, fresh frozen plasma, prothrombin concentrates and activated recombinant Factor VII to correct the oral anticoagulant therapy coagulopathy in patients who develop ICH.

Key words. Intracerebral hemorrhage. Oral anticoagulant agents. Prothrombin complex concentrate. Fresh frozen plasma. Vitamin K. Recombinant Factor VIIa.

mayor de 65 años, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y antecedentes de evento vascular cerebral o isquemia cerebral transitoria.^{1,2}

Por lo anterior y de acuerdo a la evidencia científica la profilaxis del evento vascular cerebral embólico en pacientes con FA a base de anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarina) se ha establecido como una modalidad terapéutica con un grado de recomendación IA. Van Wairaven³ demostró que los antagonistas de la vitamina K comparados con la aspirina disminuyeron de manera significativa el riesgo de embolismo cerebral y eventos cardiovasculares, lo que ha sido corroborado en múltiples estudios clínicos y recientemente validado en la revisión realizada por Cochrane, lo que ha llevado a que se incluya como recomendación en todas las guías y parámetros de práctica clínica.⁴⁻⁷

* Jefe de la UTI, Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

** Residente de Segundo Año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur

*** Interno de Pregrado. Grupo NUCE Facultad de Medicina. UNAM

El estrecho índice terapéutico de los anticoagulantes orales, en especial de la warfarina requiere que la intensidad de la anticoagulación se mantenga dentro de un Índice de Normalización Internacional (INR) entre 2.0 a 3.0 para minimizar el riesgo de sangrado. La farmacocinética de estos anticoagulantes es dependiente de interacciones medicamentosas y alimentos, lo que condiciona que se requiera de una evaluación estrecha y constante del INR y del TP en especial en enfermos geriátricos y de muy alto riesgo para hemorragia, lo que lleva a constantes modificaciones de la dosificación. Por lo anterior se han desarrollado varios protocolos para evaluar el efecto anticoagulante de los inhibidores directos de trombina, en especial del ximelagatrán, que presenta un perfil terapéutico benéfico ya que tiene un amplio índice terapéutico, bajo potencial de interacciones medicamentosas y dosificación fija sin necesidad de monitoreo de la coagulación. En el programa denominado "Prevención del Stroke en Fibrilación Auricular usando un Inhibidor Directo de Trombina" (SPORTIF, por sus siglas en inglés), se demostró que una dosis de ximelagatrán de 36 mg dos veces por día era comparable a la warfarina para mantener un INR entre 2.0 a 3.0 en pacientes de alto riesgo y la no inferioridad del ximelagatrán comparado a la warfarina, con reducción del riesgo absoluto para evento vascular cerebral embólico. Por otro lado el ximelagatrán se asocio a menor riesgo de hemorragia y disminución del riesgo de muerte,^{8,9} resultados validados en el estudio de Albers, et al.¹⁰

A pesar de lo anterior y por no tener disponibilidad del ximelagatrán, los anticoagulantes orales son los más usados en la práctica cotidiana para anticoagular de manera crónica a enfermos con FA, aun a aquellos de alto riesgo, y de esta manera la hemorragia asociada a la terapia anticoagulante es uno de los mayores temores del clínico que maneja a este grupo de enfermos y que puede llegar a poner en riesgo su vida cuando es masiva o se presenta en Sistema Nervioso Central (SNC). Ante esta situación no hay ninguna duda en que se tiene que suspender la terapia anticoagulante e iniciar un programa de reversión, pero el gran reto que enfrentamos es la toma de decisiones en relación a cual es el mejor esquema que impacte en la rápida normalización de los tiempos de coagulación y en el control de la hemorragia, sobre todo en casos de sangrado en SNC en los que el incremento del volumen del hematoma es crítico como determinante de sobrevida y pronóstico y en enfermos que tengan que ser intervenidos quirúrgicamente.

Por lo anterior y a propósito de un caso de hemorragia de SNC secundaria a anticoagulantes orales en un enfer-

mo con FA, revisamos los conceptos más actuales relacionados con la reversión de anticoagulantes orales en este escenario en particular, con la finalidad de unificar criterios, con base a la evidencia científica, entre el grupo multidisciplinario que maneja esta complicación.

CASO CLÍNICO

Enferma de 75 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica tratada con amlodipino 5 mg/24 h y fibrilación auricular crónica manejada con digoxina 0.25 mg/24 h. Anticoagulación a base de acenocumarina (Sintrom) 4 mg/24 h. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por cuadro caracterizado por pérdida del estado de alerta. En la TAC de cráneo con hematoma subdural y hematomas parenquimatosos frontal y temporal izquierdo con efecto de masa y desplazamiento de la línea media. El tiempo de protrombina (TP) de ingreso en 29.9 s (9 a 12 s) con INR de 2.7 (0.5 a 1.9). Tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina, fibrinógeno y cuenta plaquetaria dentro de lo normal. Ecocardiograma en donde se observó crecimiento de la aurícula izquierda, disfunción diastólica de ventrículo, sin coágulos intracavitarios. Se inició manejo a base de plasma fresco congelado 1 unidad cada 8 horas y vitamina K a dosis de 50 mg/24 h con lo que se logró un TP de 21 s e INR de 1.9 a las 36 h. Los tiempos de coagulación se normalizaron a las 60 h, con resultado de TP 12 s y del INR a 1.1 (Cuadro 1). La enferma fue sometida a drenaje del hematoma subdural sin complicaciones. Su evolución postoperatoria fue satisfactoria y fue dada de alta del Servicio de Terapia Intensiva.

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos reportan una incidencia de eventos vasculares cerebrales de 200 a 500 por cada 100,000 habitantes, de éstos la hemorragia cerebral representa 8 a 15%, y la hemorragia cerebral secundaria a sobreanticoagulación de 10 a 12%, por lo que es posible estimar que la hemorragia cerebral secundaria a anticoagulación se presenta de 1 a 9 casos/100,000 habitantes por año. La hemorragia cerebral secundaria a anticoagu-

Cuadro 1. Evolución del tiempo de protrombina e INR.

	Ingreso	12h	24 h	36h	48h	60h
TP	29.5	22	22	21	15	12
INR	2.7	2.3	2	1.9	1.4	1.1

lantes orales es siete a diez veces mayor que aquella en quienes no reciben este tipo de tratamiento.¹¹

Estudios de resonancia magnética han mostrado que en pacientes neurológicamente asintomáticos, hipertensos, y de edad avanzada. Pueden encontrarse microsangrados, así como en aquellos que padecen de angiopatía cerebral amiloide. Ambas condiciones se han relacionado a un incremento en la probabilidad de padecer hemorragia cerebral si son tratados con medicamentos anticoagulantes.

Aunque la mayoría de los eventos hemorrágicos cerebrales secundarios al uso de anticoagulantes ocurren con un tiempo de protrombina dentro de rango terapéutico, es claro que existe un mayor riesgo entre aquellos pacientes que se encuentran sobreanticoagulados.¹²

La formación de un hematoma intracerebral es un proceso dinámico y se ha postulado que su expansión es el resultado de un sangrado arterial persistente o bien al re-sangrado del tejido perilesional. Los pacientes con hemorragia cerebral y uso de anticoagulantes tienen un mayor riesgo de expansión del hematoma.

La expansión del hematoma ocurre en cerca de 40% de los pacientes con hemorragia cerebral durante las primeras horas de su inicio. En un estudio retrospectivo de 47 pacientes con hemorragia cerebral y sobreanticoagulación la expansión del hematoma se encontró en 28% de los pacientes a las 24 h de su inicio. En el estudio de Flibotte, la expansión del hematoma a los siete días fue de 16% en los pacientes no anticoagulados y de 54% en aquellos bajo tratamiento.¹³

El edema cerebral asociado a hemorragia cerebral secundaria a sobreanticoagulación generalmente es grave. Se ha postulado que la reversión rápida de la anticoagulación paradójicamente exacerbó el edema perihematoma debido a que los factores liberados por las plaquetas activadas en el sitio de sangrado, como el factor de crecimiento endotelial vascular, interactúan con la trombina para aumentar la permeabilidad vascular y de esta manera contribuyen al desarrollo de edema. Aunque en teoría, un medicamento hemostático como el factor VII recombinante activado (FVIIra) puede incrementar el edema, los resultados del estudio de Mayer no mostraron este efecto adverso.¹⁴

ACTUALIDADES EN LA REVERSIÓN DE ANTICOAGULACIÓN CON INHIBIDORES DE VITAMINA K

El objetivo primario en este tipo de pacientes, consiste en la reversión de los efectos anticoagulantes con el pro-

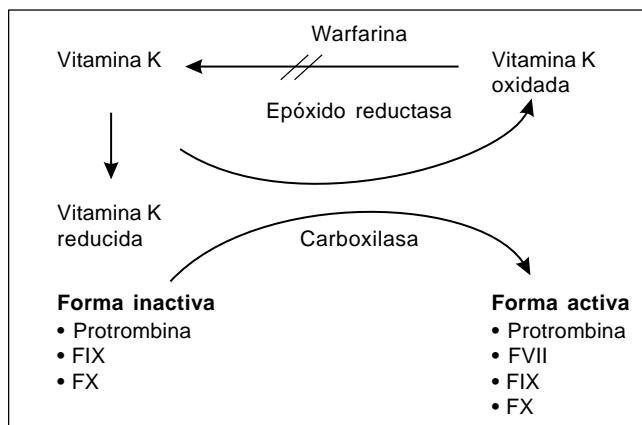


Figura 1. Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales. En el hígado la vitamina K reducida cataliza la carboxilación de los factores VII, IX, X, y protrombina para hacerlos activos. En este proceso la vitamina K reducida es convertida a la forma oxidada la cual es convertida nuevamente a vitamina K por la enzima epóxido reductasa. Los anticoagulantes orales inhiben dicha enzima, incrementan la cantidad de vitamina K oxidada y disminuyen la vitamina K reducida.

pósito de limitar la hemorragia y la expansión del hematoma. Las opciones terapéuticas actuales incluyen, vitamina K, plasma fresco congelado, concentrados de protrombina y FVIIra.¹⁵⁻¹⁷

Es recomendable tomar en cuenta la vida media y el mecanismo de acción del anticoagulante, que puede oscilar de 36 a 42 horas en la warfarina y de siete días para la cumarina, lo cual determinará el tiempo de administración del tratamiento (Figura 1).¹⁸

La vitamina K alcanza efectividad para la reversión de la anticoagulación entre 24 y 72 h y es importante hacer énfasis en que su administración sin otros coadyuvantes como plasma fresco congelado (PFC) o concentrados de protrombina, resulta ineficaz. Su administración es más efectiva por vía intravenosa que intramuscular o subcutánea.¹⁹⁻²⁰

El plasma fresco congelado contiene los factores de coagulación II, V, VII, IX y X pero su concentración no es la suficiente como para corregir sus niveles con un solo concentrado, por lo que se requiere infundir un gran volumen de este derivado para alcanzar los niveles deseados de factores de coagulación. Se ha determinado que 1mL de plasma fresco congelado/kg de peso, incrementa los niveles de factores entre 1 y 2 UI/dL. Cada unidad de plasma fresco congelado determina su efectividad por el contenido de factor VIII, dado que los niveles de factores dependientes de vitamina K no es fácil determinarlos por su considerable variabilidad en las unidades de PFC. La infusión de grandes volúmenes de plasma fresco no está

libre de complicaciones, entre las que destacan la sobre-carga hídrica y la lesión pulmonar aguda inducida por transfusión, la cual se asocia a un incremento importante de la mortalidad en las unidades de terapia intensiva.²¹

Los concentrados de protrombina se han utilizado en Europa durante varios años para la corrección de la sobreanticoagulación por warfarina, aunque en nuestro país aún no se encuentran disponibles. Su administración se calcula de acuerdo al peso, a la prolongación del INR y al nivel de corrección deseado, aunque las dosis más comunes oscilan entre 25 a 50UI/kg. El INR debe corroborarse 30 minutos después de la infusión de protrombina dado que puede normalizarse con una sola dosis.²²

El FVIIra es un hemostático desarrollado para el manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores de factor VIII, pero ha sido estudiado en múltiples situaciones críticas de sangrado, incluyendo el manejo de la sobreanticoagulación y hemorragia cerebral. Existen dos series de casos en donde se ha manejado la hemorragia cerebral con plasma fresco congelado, vitamina K y factor VII activado, en los que se demostró una rápida reversión del INR después de una sola dosis de factor VII. Las dosis utilizadas en estas series se encuentran entre 10 y 50 microgramos/Kg. Se ha postulado que el INR puede no reflejar el estado de anticoagulación del paciente manejado con factor VII dado

que puede corregirse en forma transitoria al aumentar los niveles de este factor.²³⁻²⁴

Respecto de este tema, son muy pocas las guías y consensos que se han publicado. Recientemente Aguilar y Hart publicaron un consenso de expertos, los cuales revisaron la literatura que hacía referencia a este tema y que se encontraba disponible hasta 2007, y debían responder a tres preguntas, la primera de ellas era como debería revertirse la anticoagulación en un paciente con hemorragia cerebral aguda con un INR de 2.5, la segunda, el tiempo de reinicio de anticoagulación en pacientes con prótesis valvulares y la tercera, tiempo de reinicio de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular²⁵ (Cuadro 2).

Aunque existe controversia sobre el manejo actual de la hemorragia cerebral secundaria a sobreanticoagulación, los consensos y guías publicados hasta este momento sugieren una reversión rápida de la anticoagulación y drenaje del hematoma, lo cual mejora el pronóstico a corto plazo. El grado de prolongación del INR al inicio de la hemorragia cerebral predice la progresión y expansión del hematoma, la evolución y mortalidad, y se ha demostrado que pacientes que a su ingreso tienen un INR mayor a 3.0, tendrán un desenlace fatal en 2 tercios de los casos. La combinación de plasma fresco congelado, vitamina K y FVIIra, mientras no exista en nuestro medio concentrados de protrombina, es la mejor opción terapéutica, debi-

Cuadro 2. Reversión de la anticoagulación y reinicio de la misma de acuerdo con la opinión de expertos.

Pregunta	Experto1	Experto2	Experto3	Experto 4	Experto 5	Experto6
Cómo revertir anticoagulación	FVII y Vit K	PFC+Vit K FVIIa si hay deterioro	FVIIa+PFC+ Vit K	CP+PFC+ Vit K	CP +Vit K	CP +Vit K
Cuándo reiniciar anticoagulación en valvulopatía	>7 días	>7 días	5-10 días	Heparina dosis bajas a 48 h	10-14 días	7 días
Cuándo reiniciar anticoagulación en FA	Dudosos	Si hay EVC previo	Pble nunca	Si hemorragia es profunda	Si hemorragia es profunda	Si hemorragia es profunda

FVIIra: Factor VII recombinante activado. **Vit K:** Vitamina K. **PFC:** Plasma fresco congelado. **CP:** Concentrado de protrombina.

Cuadro 3. Opciones de manejo para la reversión de anticoagulación por anticoagulantes orales.

Opción de manejo	Tiempo de Reversión	Comentarios
Descontinuar anticoagulante	5-14 días	Aplicado a todos los pacientes.
Vitamina K	6-24 horas	Anafilaxia, requiere corrección aguda de factores.
Plasma fresco congelado	3-6 horas	Gran volumen de infusión.
Concentrado protrombina	15 min después de 1 h de infusión	Poca disponibilidad.
Factor VIIa	15 min después del bolo	Vida media corta.

do a la baja efectividad terapéutica de cada uno de ellos en forma aislada (Cuadro 3).

Se ha cuestionado el uso de factor VIIra en la reversión de la anticoagulación en pacientes con hemorragia cerebral debido a su costo, y a pesar de reducir el tamaño del hematoma, no ha demostrado disminuir la mortalidad.²⁶ Existen revisiones como la realizada por Brett Kissela, que demuestran un bajo costo con respecto a la mejoría clínica y los años de vida ganados. El radio costo/efectividad establecido en esta revisión, es de menos de 50,000 dólares por año de vida ganado, lo cual resulta como una intervención aceptable por su costo.²⁷

CONCLUSIONES

El uso de anticoagulantes orales es una práctica común debido a la elevada prevalencia de fibrilación auricular y otras entidades que requieren de anticoagulación crónica. Las complicaciones hemorrágicas, sobre todos las intracraneanas, requieren de un manejo agresivo dentro del que destaca la reversión rápida y oportuna de la anticoagulación, con la finalidad de evitar la expansión del hematoma en base al uso racional de Vitamina K, plasma fresco congelado, concentrado de protrombina y FVIIra, basado en la evidencia científica.

REFERENCIAS

- Ali S, Hong M, Antezano ES, Mangat I. Evaluation and management of atrial fibrillation. *Cardiovasc Hemantol Disord Drug Targets* 2006; 6: 233-44.
- Abi Nasr I, Mansencal N, Dubourq O. Management of atrial fibrillation in heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008 10; 125: 178-82.
- Van Wairaven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-8.
- Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus anti-platelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: 186-97.
- Spiez L, Prandoni P. Prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Minerva Cardioangiologica* 2008; 56: 643-52.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 546-92.
- Matteoli S, Trappolini M, Chillotti FM. Atrial fibrillation and thromboembolic events prevention. State of the art. *Minerva Cardioangiologica* 2001; 49: 1-13.
- Olsson SB, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 285-92.
- Lyp GI. Preventing stroke in atrial fibrillation: the SPORTIF programme. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34 Suppl 1: 25-30.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P. The increasing burden of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 623.
- Hart RG, Boop BS, Andeson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage; facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26: 1471-7.
- Neau JP, Couderq C, Ingrand P. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 195-200.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164: 880-4.
- Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial hemorrhage. *Blood Rev* 1998; 12: 35-44.
- Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113-8.
- Fewl ME, Park P. The emerging role of recombinant activated factor VII in neurocritical care. *Neurocritical care* 2004; 1: 19-30.
- O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interaction. Advances in experimental medicine and biology. New York; plenum; 1986: 205-12.
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22-38.
- Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1132-9.
- Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107 (Suppl 1): S53-S57.
- Fredriksson K, norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 972-77.
- Mayer S, Brun N, Broderick J, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
- Brody DL, Aiyagari V, Shakleford AM, Diringer MN. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocritical care* 2005; 2: 263-7.
- Aguilar MI, Hart R, Kase S, et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: literature review and Expert Opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82-92.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127-37.
- Kisella BM, Eckman MH. Cost Effectiveness of recombinant factor VIIa for treatment of intracerebral hemorrhage. *BMC Neurology* 2008, 8-17.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puent de Piedra No. 150
Col. Torriello Guerra, Tlalpan
C.P. 14050 México D.F.
Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx