



## Reversión de la anticoagulación

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,\* Dr. Marco Antonio Villagrana-Rodríguez,\*\* Dr. Eduardo Garrido-Aguirre\*\*

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la UTI.

\*\* Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Fundación Clínica Médica Sur.

*Solicitud de sobretiros:*

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra Núm. 150

Col. Toriello Guerra

Del. Tlalpan. México, D.F. 14050

E-mail: galeno\_78@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión

completa en

<http://www.medigraphic.com/rma>

### RESUMEN

El uso de la anticoagulación es una práctica común en la medicina actual y en esto radica su importancia. En este tema se abordan las distintas estrategias terapéuticas para el tratamiento del exceso de ésta, ya que dependiendo del agente utilizado se empleará un agente especial para su reversión. La introducción de nuevos anticoagulantes orales promueve el estudio de nuevos agentes para el tratamiento de las complicaciones que éstos ocasionan; para su reversión, estos agentes ya se encuentran en la última fase de estudios clínicos antes de proponerse como opción terapéutica. El uso de nuevas estrategias para revertir el exceso de anticoagulación de forma más segura puede realizarse mediante el uso de nuevos concentrados de factores de la coagulación, los cuales tendrán indicaciones precisas y posología ya bien establecida.

**Palabras clave:** Anticoagulación, reversión, inhibidores de vitamina K, concentrado de complejo protrombíntico, nuevos anticoagulantes.

### SUMMARY

*The use of anticoagulation is common practice in medicine today and therein lies its importance. This paper describes the different therapeutic strategies for the treatment of excess anticoagulation, because depending on the agent used, a special agent for the reversal is needed. The introduction of new oral anticoagulants promotes the study of new agents for the treatment of complications resulting therefrom; for the reversal, these agents are already in the last phase of clinical trials before proposed as a treatment option. The use of new strategies to reverse excessive anticoagulation can be done more safely by using new concentrates of clotting factors, which have well established precise indications and dosage.*

**Key words:** anticoagulation, reversal, vitamin K inhibitors, prothrombin complex concentrate, new anticoagulants.

www.medigraphic.org.mx

### INTRODUCCIÓN

La eficacia de la terapia anticoagulante en la reducción de accidentes cerebrovasculares alcanza 80% en los pacientes cardiópatas, lo que genera su uso sistemático en ellos; por otra parte, el tratamiento anticoagulante constituye la pieza

clave en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

La anticoagulación se utiliza en una gran variedad de entornos clínicos; con algunos fármacos su efecto clínico puede monitorearse mediante pruebas de laboratorio. El método óptimo para corregir el exceso de anticoagulación o

sus complicaciones depende de: el tipo de fármaco usado, el grado de elevación de los parámetros medibles y la existencia de sangrado en algún nivel (Figura 1)<sup>(1-3)</sup>.

La pronta resolución de la intoxicación por este tratamiento impacta directamente en la morbimortalidad de este grupo de pacientes, por lo que las opciones terapéuticas son de vital importancia. Durante esta revisión discutiremos estos tratamientos que se basan en antídotos específicos para cierto grupo de fármacos anticoagulantes y el uso de derivados hemáticos o concentrados de factores de la coagulación.

## REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN POR ANTICOAGULANTES ORALES

La warfarina es utilizada en una gran variedad de entornos clínicos y monitoreada mediante el rango internacional normalizado (INR). Para una adecuada corrección de las alteraciones de la coagulación en la intoxicación por este fármaco el tratamiento depende del grado de elevación del INR<sup>(1,2)</sup>.

Las causas más comunes de anticoagulación excesiva son la interacción entre warfarina y otros fármacos, enfermedades superpuestas y las alteraciones en su absorción y/o metabolismo. Entre las causas médicas más comunes podemos encontrar la diarrea, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, fiebre e insuficiencia hepática; por otra parte, la deficiencia de vitamina K se muestra como una causa recurrente de exceso en la anticoagulación<sup>(4)</sup>.

La evidencia del tratamiento se aborda en pocos estudios aleatorizados en los que se comparan las diferentes opciones terapéuticas, las cuales dependerán de los diferentes escenarios clínicos dentro de los que la elevación del INR de 5-9, sin la presencia de sangrado, será el primer escenario donde se tendrá una intervención terapéutica, además de la suspensión

de la warfarina que se detendrá hasta que el INR entre en el rango terapéutico deseado. Además de la adición de vitamina K (1 a 2.5 mg) por vía oral<sup>(5)</sup>.

En el caso de la anticoagulación con acenocumarina y un INR entre 4-9 sin presencia de sangrado, puede ser innecesaria la adición de vitamina K a la suspensión del fármaco, ya que éste tiene una vida media más corta que la warfarina.

El siguiente escenario al que podemos enfrentarnos es la presencia de un INR mayor a 9 sin hemorragia clínicamente significativa; en este caso se recomienda la suspensión del fármaco con la administración de vitamina K vía oral de 2.5 a 5 mg.

En aquellos pacientes en los que se presente hemorragia significativa con repercusión clínica o que se ponga en peligro la vida, se recomienda la suspensión del fármaco además de la aplicación de 10 mg de vitamina K por vía endovenosa en infusión lenta (20-60 min) y a este tratamiento se adiciona concentrado de complejo protrombínico en aquellos pacientes que presenten una situación urgente como la presencia de hemorragia intracranal; de no contar con el concentrado de complejo protrombínico es razonable administrar plasma fresco congelado con una dosis inicial de 15 a 30 mL por kg del peso del paciente, acompañado de factor VII activado<sup>(1,6)</sup>.

El concentrado de complejo protrombínico puede encontrarse en dos presentaciones, las cuales pueden contener todos los factores dependientes de la vitamina K o los que contienen sólo tres factores (II, IX y X). En México contamos con el concentrado de complejo protrombínico que contiene todos los factores K dependientes (II, VII, IX y X) adicionado con proteína C y S, el cual se muestra como la herramienta de primera línea en el tratamiento de la anticoagulación excesiva acompañada de sangrado grave y complicaciones severas como la hemorragia cerebral<sup>(7)</sup>.

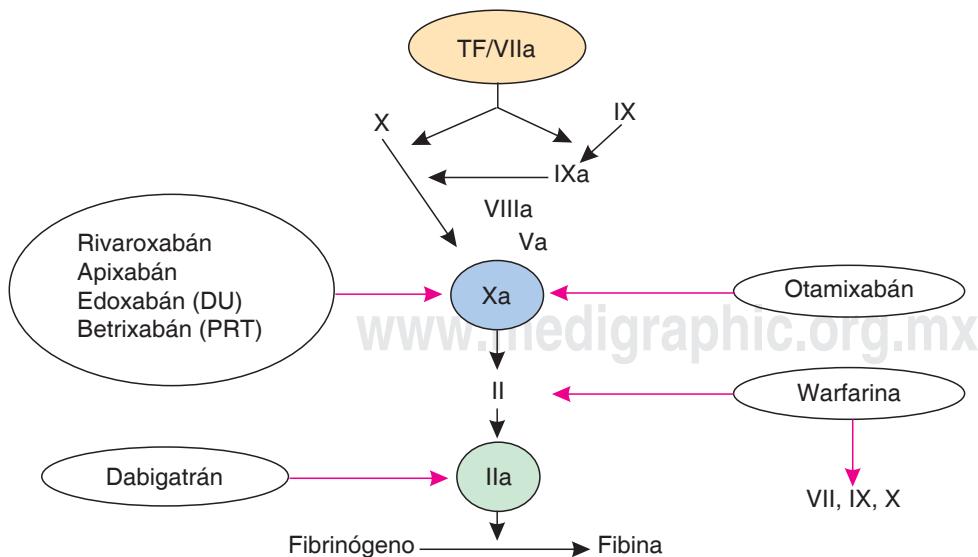


Figura 1.

Ilustración del mecanismo de acción de los anticoagulantes orales.

El objetivo de la reversión urgente de warfarina es elevar o reemplazar los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, en Estados Unidos de Norteamérica; el tratamiento de primera línea es la administración de plasma fresco congelado y en el caso de contar con el concentrado de complejo protrombínico, mejor aún, pues es una excelente opción. Sin embargo, la evidencia científica que compara la administración de plasma fresco congelado contra el concentrado de complejo protrombínico se resume a pocos ensayos clínicos prospectivos en los que se evalúa la eficacia de estos concentrados en relación con otras modalidades de tratamiento. La revisión de la literatura publicada en los últimos 30 años descubrió que los concentrados de complejo protrombínico ofrecen un método rápido y específico para la anticoagulación excesiva por antagonistas de la vitamina K<sup>(8)</sup>.

En estudios en los que se compararon el concentrado de complejo protrombínico con el plasma fresco congelado se demostró que el primero es más eficaz para acortar el tiempo de corrección del INR y se asoció a un menor riesgo de eventos trombóticos; su dosis se adecua con base en el incremento en el INR<sup>(9)</sup>.

Las guías 2012 de la ACCP sugieren una rápida reversión de la anticoagulación con concentrado de complejo protrombínico en lugar del plasma, más el uso de 5 a 10 mg de vitamina K intravenosa en pacientes con hemorragia grave y a partir de 2013 su uso fue aprobado por la FDA para su administración en pacientes con hemorragia cerebral.

### **ANTICOAGULACIÓN EXCESIVA POR INHIBIDORES DIRECTOS DE FACTOR XA E INHIBIDORES DE LA TROMBINA**

Dentro de los agentes anticoagulantes han surgido nuevos fármacos orales que inhiben una enzima específica en la cascada de la coagulación. Estos medicamentos también se llaman anticoagulantes orales directos e inhibidores directos; dentro de estos agentes disponibles se incluyen aquellos que inhiben directamente la trombina (factor IIa) y los que inhiben el factor Xa<sup>(10)</sup>.

A pesar de ser fármacos más seguros, el riesgo de sangrado es especialmente preocupante con inhibidores directos de factor Xa y/o con inhibidores de la trombina (IIa), ya que carecen de antídotos o agentes de reversión específicos. Además, las pruebas de coagulación de rutina no pueden ser utilizadas para determinar el grado de anticoagulación, por lo que es

más difícil de determinar cuándo el efecto anticoagulante se ha resuelto<sup>(11)</sup>.

En busca de nuevas soluciones se ha desarrollado un fármaco experimental que pretende contribuir con una forma modificada del factor Xa como antídoto para los inhibidores factor Xa; esta proteína recombinante (r-antídoto, PRT064445) es catalíticamente inactiva y carece del dominio ácido-g carboxi-glutámico de unión a la membrana que presenta el factor Xa intrínseco, pero conserva la capacidad del factor Xa intrínseco para unirse a sus receptores; de esta forma podemos decir que es una molécula modificada del factor Xa recombinante humano que capta y secuestra inhibidores del factor Xa, restaurando así los mecanismos hemostáticos normales y generadores de trombina; este antídoto revirtió la inhibición del factor Xa ocasionada por los inhibidores directos del factor Xa y corrigió la prolongación de las pruebas de coagulación. En el modelo murino tratado con rivaroxabán, este antídoto restauró la hemostasia en un modelo de laceración de hígado, por esto se muestra como un fármaco con potencial de ser utilizado como un antídoto universal para una amplia gama de inhibidores del factor Xa, además de que gracias a este nuevo antídoto no sería necesario suspender el fármaco de 24 a 36 horas antes de una cirugía programada. También podría operarse inmediatamente a un paciente sin riesgo de provocarle una hemorragia mayor<sup>(11)</sup>.

Ya que actualmente no contamos con un antídoto específico y en caso de sangrado provocado por un nuevo anticoagulante oral, podemos hacer uso de una herramienta que ha demostrado eficacia en esta entidad: el concentrado de complejo protrombínico<sup>(12)</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

La reversión del exceso de anticoagulación puede llevarse a cabo en distintos escenarios, ya sea que se presente sólo como un incremento fuera de rango terapéutico de las pruebas de coagulación para aquellos fármacos que sean titulables o como una complicación del exceso de anticoagulación que puede ser una hemorragia que no ponga en riesgo la vida del paciente o un sangrado que la comprometa. Para cada caso específico y dependiendo del fármaco utilizado se ofrecen excelentes opciones terapéuticas como el concentrado de complejo protrombínico o en el caso de nuevos anticoagulantes orales, los antídotos específicos que se muestran como una opción a futuro bastante prometedora y segura.

### **REFERENCIAS**

1. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:887S-968S.
2. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of overanticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115:145-149.

3. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1853-1863.
4. Diug B, Evans S, Lowthian J, Maxwell E, Dooley M, Street A, et al. The unrecognized psychosocial factors contributing to bleeding risk in warfarin therapy. *Stroke*. 2011;42:2866-2871.
5. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, Cheng LH, Tsilimingras KV, Fanikos J, et al. International normalized ratio increase before warfarin-associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med*. 2004;164:2176-2179.
6. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675-683.
7. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton-Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11-28.
8. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidi L, Mera V, Ultori C, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:251-254.
9. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilin nine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion*. 2009;49:1171-1177.
10. Turagam MK, Velagapudi P, Bongu NR, Kocheril AG. Novel anticoagulants vs. warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14:79-86.
11. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-451.
12. Liotta EM, Levasseur-Franklin KE, Naidech AM. Reversión de la novela orales anticoagulantes dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:127-33.