

## Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia

Dr. Bernardo Gutiérrez-Sougarret\*

\* Anestesiólogo intensivista. Fundación Clínica Médica Sur.

Cada vez un mayor número de pacientes está siendo tratado con fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios para la prevención de eventos tromboembólicos venosos y arteriales incluyendo el accidente vascular cerebral (AVC), la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar y el infarto agudo del miocardio. Estos eventos son más prevalentes a medida que la población envejece. Así, en Estados Unidos en 2014, aproximadamente 15% de la población tenía 65 o más años, sin embargo, el 40% de las cirugías de ese mismo año fueron realizadas en este grupo etario<sup>(1)</sup>. Debido a estos hechos, es cada vez más probable que el anestesiólogo se enfrente al problema de un paciente que se presenta para ser sometido a un procedimiento quirúrgico de urgencia y que ha estado siendo medicado con anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios.

### HEPARINAS

Tanto las heparinas no fraccionadas como las heparinas de bajo peso molecular ejercen su efecto anticoagulante a través de la unión con la antitrombina III; una vez formado el complejo heparina-antitrombina III inactiva diversas enzimas encargadas de la coagulación (factores IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa)<sup>(2)</sup>.

Cuando el paciente está anticoagulado con heparina no fraccionada, la reversión puede llevarse a cabo con 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina administradas o 1 U de protamina por cada U de heparina administrada, aplicada IV lentamente (1-3 minutos) a fin de evitar reacciones de hipersensibilidad. Cuando se trata de revertir la heparina no fraccionada administrada subcutáneamente, pueden requerirse dosis repetidas de protamina o una infusión de la misma.

Las concentraciones clínicamente significativas de la enoxaparina desaparecen después de 24 horas de la última

dosis; después de 12 horas de la última dosis, un 20% de los pacientes todavía pueden tener concentraciones como para considerar que tienen un nivel de anticoagulación clínicamente relevante. La enoxaparina sólo puede ser parcialmente revertida por la administración de protamina o de factor recombinante VIIa. Existe un reporte de reversión del efecto de la enoxaparina en un niño empleando CCP<sup>(3)</sup>; finalmente, se han obtenido resultados prometedores en la reversión de la enoxaparina con andexanet alfa y ciraparantag<sup>(4)</sup>.

### ANTICOAGULANTES ORALES (CUMARÍNICOS)

La warfarina es un inhibidor de la vitamina K epóxido reductasa y es un cumarínico ampliamente usado para anticoagular crónicamente a pacientes que así lo requieran. En los estudios realizados en las décadas de los 80 y 90 se demostró una reducción de 62% en el riesgo de presentar un AVC en pacientes con fibrilación auricular (FA); sin embargo, estos pacientes tienen un riesgo importante de sangrado (hemorragia intracranial o retro peritoneal) y de muerte asociada al mismo<sup>(5)</sup>; se estima que el riesgo de sangrado en los pacientes que toman warfarina aumenta 1.43 veces por cada 0.5 unidades de incremento del INR (*International Normalized Ratio*)<sup>(1)</sup>; se considera que los niveles de warfarina en sangre están dentro de la ventana terapéutica cuando el INR muestra valores entre 2 y 3 (ligeramente mayores que esto cuando se anticoagula a un paciente con una prótesis valvular mecánica).

Cuando se requiere revertir de manera urgente el efecto anticoagulante de la warfarina, se tienen como opciones la administración de plasmas frescos congelados (PFC) o de concentrados de complejo protrombínico (CCP) asociados con la administración de vitamina K por vía intravenosa; no se recomienda el uso de factor VII activado ni del complejo

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

coagulante anti-inhibidor (FEIBA [*Factor Eight Bypassing Activity*] en inglés o CCA en español). Es necesaria la administración de vitamina K ya que la vida media de la warfarina es de 20 a 60 horas, lo que excede la vida media de algunos de los componentes del PFC y del CCP.

La opción usada con mayor frecuencia son los PFC, sin embargo, su eficacia está en duda. Stanworth SJ y cols.<sup>(6)</sup> demostraron que la reducción mediana del INR después de analizar casi 5,000 transfusiones de PFC fue de tan sólo 0.2; cada paquete de PFC tiene aproximadamente 200 mL y la dosis inicial recomendada para la reversión del efecto de la warfarina es de 15 mL/kg (aproximadamente cuatro paquetes para un paciente de 70 kg); si el paciente está sangrando activamente, este volumen puede ser benéfico, sin embargo, en casos de pacientes con reserva cardíaca limitada, este volumen puede ser un problema.

La terapia de reversión de primera línea para el paciente anticoagulado con warfarina es el CCP (de 3 y 4 factores, dependiendo de la presencia o ausencia significativa de factor VII); aun cuando el volumen necesario para reducir el INR es substancialmente menor (unos 100 mL), el costo es unas 10 veces mayor que la transfusión de PFC<sup>(3)</sup>.

Ambas opciones han sido comparadas en dos estudios aleatorios, multicéntricos, fase III patrocinados por la industria; en el primero de ellos, Sarode y cols.<sup>(7)</sup> demostraron la superioridad del CCP sobre los PFC en cuanto a la rapidez de la corrección del INR (un INR < 1.3 logrado 30 minutos después de iniciado el tratamiento) que se obtuvo en 62% de los pacientes del grupo del CCP comparado con un 10% de los pacientes del grupo de los PFC, pero con una hemostasia efectiva similar (72% en los pacientes del grupo del CCP vs. un 65% en los pacientes del grupo de los PFC); en el segundo estudio, Goldstein y cols.<sup>(8)</sup> también demostraron una corrección más rápida del INR con el uso de CCP que con los PFC con una eficacia hemostática significativamente mayor (90% con el uso de CCP vs. 75% con el uso de PFC). A la fecha, no se han comparado en algún ensayo clínico la eficacia del CCP de tres factores vs. el de cuatro factores; la ventaja de usar el CCP de tres factores serían el costo y un riesgo de complicaciones tromboembólicas potencialmente menor; la experiencia disponible es tan sólo observacional y ésta ha demostrado que cuando el paciente tiene un INR > 4 tal vez sería más razonable usar el CCP de cuatro factores y no el de tres, ya que en este contexto clínico se ha visto que la eficacia del CCP de tres factores es menor<sup>(9)</sup>.

El uso de la vitamina K en la reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia previene la recurrencia de coagulopatía después del reemplazo de los factores de coagulación sensibles a la warfarina y disminuye el reemplazo repetido de los mismos. Se recomienda que su administración sea por vía intravenosa, ya que logra una disminución del INR en 4-6 horas después de su administración; se deben infundir 5-10 mg

diluidos en 50 mL de solución e infundidos en al menos 20 minutos para disminuir el riesgo de reacciones anafilactoides.

Aun cuando ya existen protocolos para el manejo de pacientes anticoagulados con warfarina y que requieren de reversión urgente de sus efectos, hay evidencia de que no son respetados; así, en un estudio de cinco estudios fase III que compararon el uso de warfarina vs. dabigatrán y que analizaron los episodios de sangrado grave, Majeed J y cols.<sup>(10)</sup> encontraron que sólo un 1.2% de los pacientes recibió CCP mientras que sólo el 27% recibió vitamina K.

En la figura 1 y en el cuadro I se muestran las propuestas de un algoritmo para la reversión de emergencia de los efectos de los cumarínicos así como el protocolo que puede emplearse en estos casos cuando se requiere de una cirugía de urgencias.

En México se usa con frecuencia acenocumarol (Sintrom) que tiene el mismo mecanismo de acción diferenciándose de la warfarina sólo en su vida media que es de 12-24 horas<sup>(11)</sup>. La reversión del efecto anticoagulante de este fármaco debe hacerse de la misma manera que para los pacientes que toman warfarina.

## ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) que inhiben al factor Xa y a la trombina (rivaroxaban [Xarelto<sup>®</sup>] y dabigatrán [Pradaxar<sup>®</sup>] respectivamente) están reemplazando progresivamente a la warfarina para la prevención del AVC tromboembólico producido por la fibrilación auricular crónica, ya que tienen un mejor perfil de seguridad y eficacia que ésta. Además sus indicaciones terapéuticas se están ampliando progresivamente.

Los ensayos clínicos controlados llevados a cabo para la evaluación del desempeño de estos fármacos comparados con warfarina (RE-LY<sup>(12)</sup> [dabigatrán vs. warfarina], ROCKET-AF<sup>(13)</sup> [rivaroxaban vs. warfarina] y ARISTOTLE<sup>(14)</sup> [apixabán vs. warfarina]) mostraron su eficacia en la reducción de los AVC isquémicos con un 50% menos de hemorragias intracraneales que la warfarina con una necesidad mínima de monitoreo terapéutico. La principal desventaja de estos fármacos, cuya vida media fluctúa entre 8 y 15 horas, era que no existían, hasta hace poco, agentes revertidores (el anticuerpo monoclonal idarucizumab<sup>(15)</sup> diseñado para neutralizar los efectos del dabigatrán y el antagonista factor Xa recombinante modificado andexanet alfa diseñado para neutralizar al rivaroxaban)<sup>(12)</sup>.

Si bien existen guías de práctica clínica, recomendaciones de expertos y revisiones para el manejo de pacientes que están tomando ACOD y que van a ser sometidos a cirugía electiva, el manejo perioperatorio de los pacientes bajo tratamiento con estos fármacos es complejo, ya que actualmente no se dispone de un método analítico rutinario que permita valorar de forma efectiva el efecto anticoagulante residual del ACOD y a la

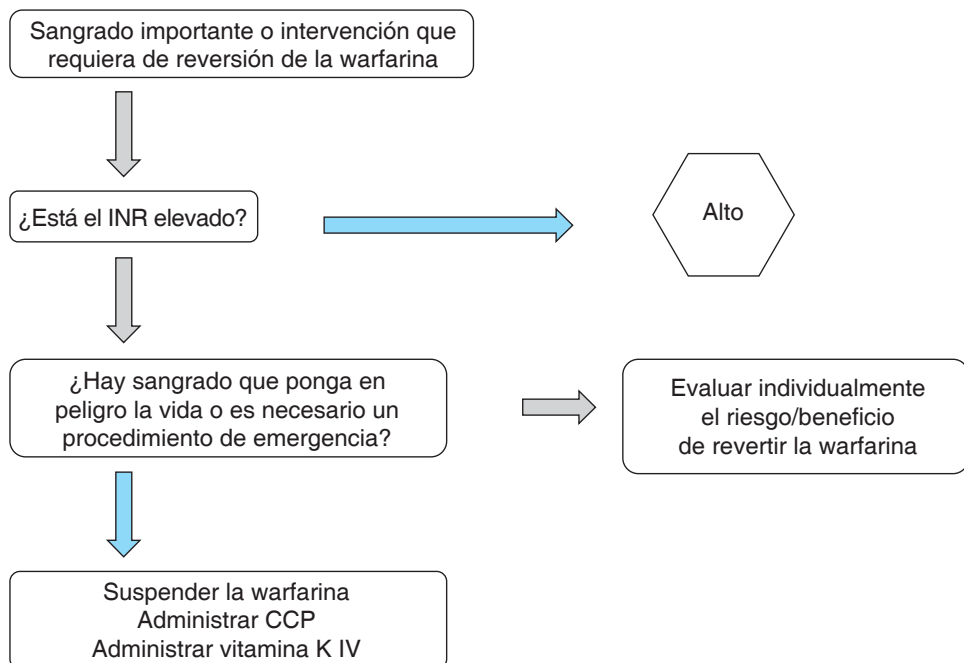


Figura 1.

**Cuadro I.** Protocolo de reversión de la warfarina.

Recomendaciones de primera elección	
Vitamina K	INR ≤ 2, no dar vitamina K INR 2-5, 1-3 mg IV INR 5-9, 2-5 mg IV INR > 9, 10 mg IV si el INR > 2 a las 24 h repetir la dosis de vitamina K
CCP	Para un INR > 2 a las 24 h 25-50 U/kg IV
Recomendaciones de segunda elección	
PFC	Para un INR > 2, 2-4 unidades IV; si el INR > 2 a las 24 h, repetir la dosis

INR = *International Normalized Ratio*; IV = intravenoso; CCP = concentrado de complejo protrombínico; PFC = plasma fresco congelado.

escasa disponibilidad de antídotos específicos que neutralicen el efecto anticoagulante<sup>(16)</sup>.

Actualmente y en ausencia de un antídoto específico para revertir los efectos de los ACOD se usan de manera empírica y como una segunda línea de tratamiento el CCP (25-50 U/kg), el CCP activado (llamado también FEIBA, a dosis de 30-50 U/kg) y el factor VIIa recombinante humano (que tiene poco efecto sobre la anticoagulación producida por el

dabigatrán y el rivaroxaban)<sup>(17)</sup>. En los casos de pacientes que estén anticoagulados con dabigatrán y en los que se sospeche que existen niveles elevados del fármaco en sangre, debe considerarse la hemodiálisis como método para neutralizar el efecto anticoagulante.

Cuando se tiene que decidir si antagonizar o no el efecto anticoagulante del dabigatrán y del rivaroxaban lo más conveniente es medir las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos; si los niveles son < 30 ng/mL se puede proceder con la cirugía sin que haya un mayor riesgo de sangrado. Si no se dispone de la tecnología para hacer estas determinaciones, se pueden usar de manera alternativa para tomar la decisión los valores de TP y de TTPA; si bien estas pruebas de coagulación no son sensibles, si son normales nos indican con suficiente certeza que el paciente no tiene efecto anticoagulante y puede operarse sin mayor riesgo de sangrado. Lo mejor es calcular las razones de TP y TTPA y si éstas son menores de 1.2 puede considerarse que no existe efecto anticoagulante.

A partir de finales del 2015 tanto la *Food and Drug Administration Agency* de Estados Unidos como la *European Medicines Agency* aprobaron el uso del idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante en aquellos pacientes que estuvieran tomando dabigatrán y cursaran con un sangrado potencialmente fatal o requirieran de procedimientos o cirugía de urgencia<sup>(18,19)</sup>.

El idarucizumab es un anticuerpo monoclonal producido en ratas y con un tratamiento para disminuir su inmunogenicidad, que tiene una estructura similar a la trombina pero carente de actividad enzimática, por lo que no actúa sobre

los sustratos de ésta (factores V, VIII, XIII y fibrinógeno) ni favorece la agregación plaquetaria. Tiene una gran afinidad por la molécula de dabigatrán (350 veces mayor que la afinidad del dabigatrán por la trombina). Los ensayos en animales e *in vitro* han demostrado la superioridad del idarucizumab sobre los CCP y los CCP activados para el antagonismo del efecto del dabigatrán sobre la coagulación y la agregación plaquetaria<sup>(20)</sup>.

En estudios clínicos fase I (sujetos sanos de edad media y mayores de 65 años, con función renal normal o con alteraciones leves a moderadas) se han demostrado la tolerabilidad, ausencia de efectos colaterales significativos y eficacia en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán sin evidencia de producción de un estado protrombótico después de la administración. La dosis que se ha sugerido para probar en ensayos clínicos posteriores es de 5 g (administrada en dosis única o dividida en dos dosis) en infusión intravenosa.

## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El uso extenso de stents para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos y la enfermedad cerebrovascular ha hecho que cada vez sea más frecuente que los pacientes lleguen a cirugía de emergencia con una doble terapia antiagregante plaquetaria (ácido acetilsalicílico [ASA] más clopidogrel [Plavix<sup>®</sup>]); este tratamiento debe continuar un mínimo de un mes y hasta un año en pacientes con síndrome coronario agudo tratado médicamente o con stents de metal y mínimo un año en pacientes tratados con stents medicados; la suspensión

prematura de la terapia antiagregante se asocia a un aumento en el riesgo de trombosis en pacientes tratados con stents, particularmente en los primeros 90 días después de la suspensión<sup>(21)</sup>.

Los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios tienen un aumento del riesgo de sangrado cuando son operados o sufren lesiones traumáticas así como un mayor riesgo de sangrado intracraneal tanto espontáneo como postraumático<sup>(22)</sup>. La cuenta plaquetaria en estos pacientes tiene poca correlación con el riesgo de sangrado. Las indicaciones para administrar agentes que restauren la función plaquetaria en pacientes con riesgo de sangrado son controvertidas<sup>(23-25)</sup>.

Para el sangrado asociado a disfunción plaquetaria por ingestión crónica de AAS se ha propuesto el uso de desmopresina (0.3 µg/kg)<sup>(26)</sup> para restaurar la actividad plaquetaria aun cuando hay pocos datos relacionados con el desenlace clínico en pacientes que son tratados de esta manera<sup>(27)</sup>. Aun cuando se ha demostrado que la transfusión plaquetaria reduce los efectos de los antiagregantes, se desconocen la dosis y el momento de administración ideal para obtener los mejores resultados<sup>(28)</sup>. En un estudio multicéntrico, aleatorio, abierto, fase III terminado recientemente y que evaluó la utilidad de la transfusión plaquetaria vs. el tratamiento estándar en pacientes con AVC hemorrágico espontáneo asociado con tratamiento antiagregante plaquetario, Baharoglu MI y cols.<sup>(29)</sup> observaron que la razón de momios (RM) ajustada para presentar muerte o dependencia física tres meses después del evento era de 2.05 (IC<sub>95</sub> 1.18-3.56) para aquellos pacientes que recibieron transfusiones plaquetarias para tratar de revertir el efecto de los antiagregantes plaquetarios.

## REFERENCIAS

1. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. *Arch Surg*. 2011;146(5):565-570.
2. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:963-981.
3. Adams CB, Vollman KE, Leventhal EL, Acquisto NM. Emergent pediatric anticoagulation reversal using a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Am J Emerg Med*. 2016;34:1182.e1-2.
4. Ansell JE. Reversing the effect of oral anticoagulant drugs: established and newer options. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:163-170.
5. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*. 1997;42:857-865.
6. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, et al. Transfusion. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. 2011;51:62-70.
7. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243.
8. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2015;385:2077-2087.
9. Voils SA, Holder MC, Premraj S, Catlin JR, Allen BR. Comparative effectiveness of 3- versus 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Thromb Res*. 2015;136:595-598.
10. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128:2325-2332.
11. Brunton LL, Parker KL. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, Parker KL (Eds). Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. New York: Ed. McGraw Hill Medical; 2008. pp. 949-966.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
13. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-1141.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

15. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-520.
16. Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación.* 2015;62:450-460.
17. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382-393.
18. Boeinger Ingelheim, Inc. Praxbind prescribing information. Food and Drug Administration. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/7610251b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/7610251b1.pdf). Consultado el 22 de mayo del 2017.
19. Boehringer Ingelheim International GmbH. Praxbind summary of product characteristics. Available at: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003986/WC500197462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf). Consultado el 22 de mayo del 2017.
20. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Med.* 2016;129:S64-S72.
21. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008;299:532-539.
22. Yeung LYY, Babak S, Weinberg JA, et al. Surgeon's guide to anticoagulant and antiplatelet medications part two: antiplatelet agents and perioperative management of long-term anticoagulation. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2016;1:1-7.
23. James RF, Palys V, Lomboy JR, Lamm JR Jr, Simon SD. The role of anticoagulants, antiplatelet agents, and their reversal strategies in the management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus.* 2013;34:E6.
24. Yorkgitis BK, Ruggia-Check C, Dujon JE. Antiplatelet and anticoagulation medications and the surgical patient. *Am J Surg.* 2014;207:95-101.
25. Grzegorski T, Andrzejewska N, Kaźmierski R. Reversal of antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage--A review of current strategies and guidelines. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49:278-289.
26. Flordal PA, Sahlin S. Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients treated with aspirin. *Br J Surg.* 1993;80:723-724.
27. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg.* 2010;74:279-285.
28. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost.* 2007;5:82-90.
29. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:2605-2613.