



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**PROTOCOLO PARA EL MANEJO
DE COMPLICACIONES HEMORRAGICAS EN PACIENTES
CON ANTICOAGULANTES DIRECTOS (ACODs)**

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

RESPONSABLES DE SU ELABORACIÓN

- Comisión de Trombosis y Tratamiento Antitrombótico Hospital Universitario Virgen del Rocío

ÍNDICE

•	INTRODUCCIÓN O JUSTIFICACIÓN.....	4
•	DEFINICIÓN.....	4
•	OBJETIVOS.....	4
•	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	5
•	METODOLOGÍA O DESCRIPCIÓN.....	5
•	ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES.....	5
•	CONSIDERACIONES ESPECIALES.....	5
•	BIBLIOGRAFÍA	6
•	ANEXOS (Algoritmos de actuación).....	7



1. INTRODUCCIÓN O JUSTIFICACIÓN

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han supuesto un avance sustancial en la prevención de embolismos arteriales en los pacientes con fibrilación auricular ya que, además de tener como grupo un mejor cociente beneficio / riesgo (es decir una menor o igual tasa de eventos embólicos con una respectiva igual o menor tasa de eventos hemorrágicos), han simplificado el mismo al no requerir pruebas de laboratorio para el ajuste de la dosis. Sin embargo no están exentos de un cierto riesgo hemorrágico (estimado en 2 a 5 por cada 100 pacientes anuales en los ensayos clínicos pivotaes) y existe una menor experiencia en el manejo de dichas complicaciones, por lo que disponer de un protocolo de actuación consensuado puede optimizar su abordaje diagnóstico y terapéutico.

2. DEFINICIÓN

Protocolo para el manejo estandarizado de las complicaciones hemorrágicas aparecidas durante el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales directos (ACODs).

3. OBJETIVOS

- Ofrecer herramientas para estratificar la gravedad de la hemorragia y la valoración urgente de laboratorio.
- Favorecer un abordaje terapéutico escalonado.
- Priorizar las medidas terapéuticas de elección según la gravedad de la hemorragia.

4. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este protocolo será de aplicación en las diversas áreas asistenciales del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

5. METODOLOGÍA O DESCRIPCIÓN

Revisión bibliográfica de la evidencia reciente en relación con la reversión del efecto anticoagulante de dichos fármacos en situaciones de urgencia.

Consenso estructurado (método Delphi, acuerdo > 75%) de los miembros de la Comisión sobre los procedimientos diagnósticos, de clasificación de la gravedad del sangrado y del



abordaje terapéutico escalonado de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACODs) que sufran una complicación hemorrágica.

6. ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES

- Definición del ámbito de aplicación del protocolo y redacción de las recomendaciones sobre las medidas diagnósticas y terapéuticas a adoptar en cada caso: Javier Rodríguez Martorell (Hematología) y Amparo Fernández de Simón Almela (Urgencias).
- Valoración (acuerdo /desacuerdo) sobre las recomendaciones presentadas: resto de miembros de la Comisión. En caso necesario modificación de las recomendaciones hasta conseguir consenso > 75%.
- Revisión de la versión final del protocolo: todos los miembros de la Comisión de Trombosis y Tratamiento Antitrombótico del Hospital Virgen del Rocío.

7. CONSIDERACIONES ESPECIALES

8. BIBLIOGRAFÍA

- Baber U, Mastoris I, Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 693-703.
- Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 41: 241-247.
- Kaur S, Kumar A, Lerner RG, Aronow WS. Reversal agents of non-vitamin K dependent anticoagulants: a rapid review of the changing horizon. *Arch Med Sci* 2016; 12: 1174-8.
- Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of anticoagulation and management of bleeding in patients on anticoagulantes. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; epub ahead of print. DOI: 10.1177/1076029616675970



- Shih AW, Crowther MA. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 612-9.
- Finks SW, Rogers KC. Idarucizumab (Praxbind®): The first reversal agent for a direct oral anticoagulant. *Am J Med* 2017; *in press*. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.11.029. B7
- DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 217-33.
- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014; 4: e004301.
- Liu GJ, Wang YF, Chen PY, et al. The efficacy and safety of novel oral anticoagulants for the preventive treatment in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *Drug Deliv* 2014; 21:436-52. PMID: 24400656
- Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26: 191-202.
- Miller MP, Trujillo TC, Nordenholz KE. Practical considerations in emergency management of bleeding in the setting of target-specific oral anticoagulants. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 375-82.
- Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450-8.
- Ageno W, Büller H, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. *Anticoagulation Education Task Force White Paper. Thromb Haemost* 2016; 116: 1003-10.



- Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, et al. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2015; 135: 544-7.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20.
- Praxbind[®], Ficha Técnica. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Updated results of the REVERSE-AD Study. American Heart Association Congress. New Orleans, Nov 12-16, 2016.

9. ANEXOS



ANEXO 1. Recomendaciones de manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con ACODs

1.- Realización de una exhaustiva historia clínica dirigida de forma preferente a conocer:

- Farmaco utilizado y razón de la anticoagulación
- HORA DE LA ÚLTIMA TOMA del fármaco
- Procesos intercurrentes
- Toma de otros fármacos (AAS, antiagregantes, AINEs, otros que haya iniciado recientemente).
- Posibilidad de sobredosificación.

2.- Realización de una exploración completa del paciente que permita:

- Establecer la estabilidad hemodinámica.
- Definir la intensidad de la gravedad de la hemorragia:

Sangrado leve: no requiere medidas de soporte.

Sangrado moderado: Reducción de Hb > 20g/L. Transfusión de > 2U de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.

Sangrado severo: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50g/L. Transfusión de > 4U de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

3.- Realización de pruebas complementarias:

En situaciones de urgencia/emergencia actualmente solo tenemos disponible las pruebas de anticoagulación rutinarias.

En la interpretación de los test de coagulación rutinarios:

- Es de suma importancia conocer la hora de la última toma del ACOD en relación con la extracción sanguínea para la medición.
- Calcular el filtrado glomerular del paciente.
- Realizar una estimación de la vida media de eliminación del fármaco, especialmente con el dabigatrán (Tabla 1).
- Conocer que los niveles “pico” de los ACOD se alcanzan después de las 3 horas de la toma y la concentración mínima (“valle”) entre las 12-24 horas de la toma.



- Las pruebas rutinarias de coagulación no son válidas para una evaluación cuantitativa sino cualitativa, siendo especialmente útiles en relación a su valor predictivo negativo.

-El **TTPa-ratio** proporciona información en relación con dabigatrán; no es valido para anticoagulante antiXa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

-Resultados inferiores a 1,2 en situaciones de emergencia excluyen actividad anticoagulante significativa y, por tanto, de manera razonable, la necesidad de usar el antídoto (idarucizumab).

-El **TT (tiempo de trombina)** es excesivamente sensible en detectar la actividad anticoagulante del dabigatrán:

-Un TT normal excluye una relevante actividad anticoagulante en plasma.

-El TT puede estar elevado pasadas las 24 horas de la última toma sin correlacionarse con el nivel de anticoagulación del paciente

-El efecto sobre el **TP-INR** depende del tipo de anticoagulante antiXa y del reactivo utilizado.

En relación con los test de laboratorio no rutinarios:

-Posibilidad de medición de **antiXa** con calibración para HBPM pero no disponible en horario de 24 horas (sólo días laborables en horario de mañana) aunque no hay datos que asocien los parámetros obtenidos con el riesgo de sangrado. Niveles inferiores a 0,2 U/mL se suelen usar para excluir la necesidad de medidas hemostáticas.

Agent	Half-life, hours
Warfarin	Mean ~40
Dabigatran	12-17
Rivaroxaban	5-13
Aplixaban	12
Edoxaban	10-14

Tabla 1: vida media de eliminación de los ACODs

4.-Acciones a realizar ante una situación de sangrado:

-Actualmente las recomendaciones que se puedan realizar sobre su manejo están basadas en la opinión de expertos y no en la experiencia clínica, a excepción del idarucizumab (del que se dispone del estudio REVERSE).

-Destacar que dadas las relativamente cortas vidas medias de eliminación de estos fármacos, el tiempo es el mejor antídoto.

-Con la información obtenida previamente debemos realizar una **estratificación del riesgo** y adoptar medidas terapéuticas en función del mismo (Figura 1).



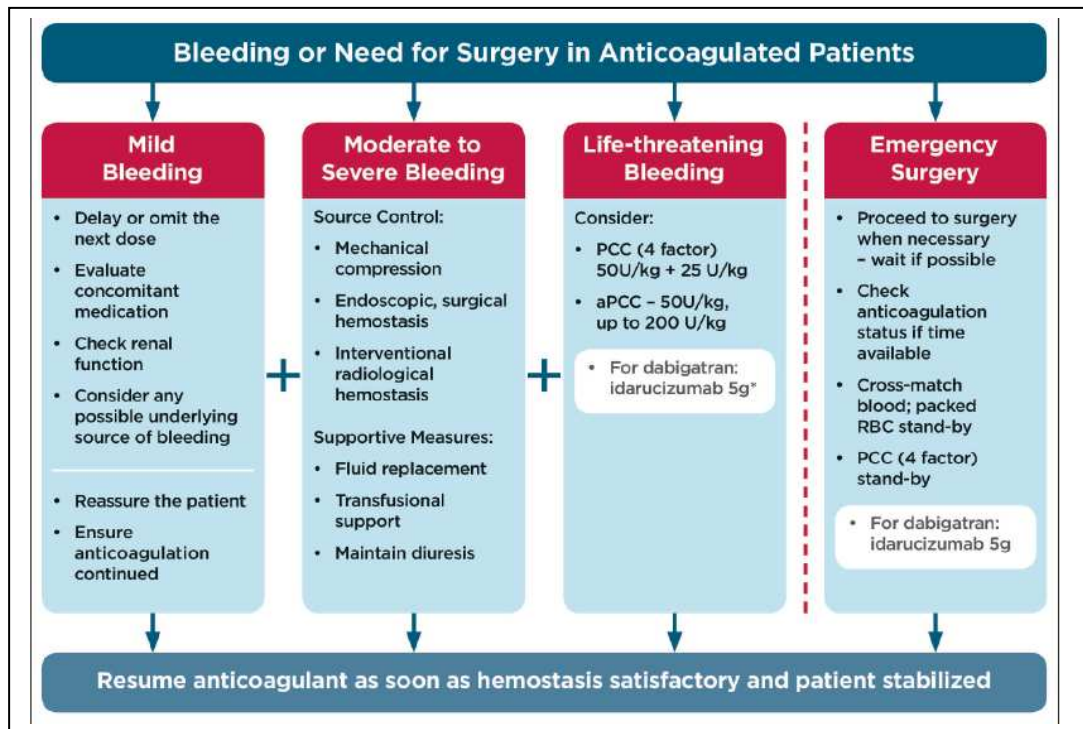


Figura 1: tratamiento escalonado de las hemorragias por ACODs

5.- SANGRADO MENOR

- Medidas hemostáticas locales. Taponamiento nasal, suturas, vendajes compresivos, etc
- Se debe tener en cuenta la vida media del fármaco por lo que en muchos de estos casos solo es necesario suspender una única toma.
- Considerar prolongar la retirada de la anticoagulación en función del riesgo tromboembólico y el riesgo de sangrado.
- Utilizar en el caso de FA no valvular la escala CHADS-VASC y HAS-BLED.

6.- SANGRADO MODERADO

- En primer lugar la supresión del fármaco.
- Conocer la toma concomitante con fármacos antiplaquetarios.
- Realizar medidas generales de soporte: compresión local, hemostasia quirúrgica, reposición de líquidos, mantenimiento de diuresis, etc.
- Mantener al paciente bajo observación y monitorización de la estabilidad hemodinámica. (Esperar-ver).



- Valorar posibles medidas endoscópicas o quirúrgicas de control del sangrado, o el uso de carbón activado las 2 primeras horas.

- Si el fármaco es dabigatrán, la hemodiálisis puede eliminar un 65-80% del fármaco circulante. Las condiciones hemodinámicas del paciente puede complicar su realización. Actualmente en desuso al disponer del antídoto del fármaco.

- Valorar la posibilidad de transfusión de hemocomponentes

- Transfusión de concentrados de hematíes si anemia.
- Plasma fresco congelado en situaciones de coagulopatía (CID) o como resucitación hemostática en los pacientes que requieran transfusión masiva.
- Restaurar el recuento normal de plaquetas en caso de trombocitopenia (<50.000/ μ L o trombopatía. Especial consideración en pacientes con uso concomitante de agentes antiplaquetarios.

7.-SANGRADO SEVERO/RIESGO VITAL

- Se realizan todas las medidas descritas en el apartado anterior.

- Control del paciente en el Área de Observación-Críticos/UCI para soporte hemodinámico

- Considerar tratamiento con antídotos y/o reemplazar factores de la coagulación. No se considera indicado el uso de plasma fresco congelado en pacientes en esta situación

- En el caso de hemorragia grave o cirugía urgente no demorable en pacientes en tratamiento con dabigatrán que hayan realizado la última toma en las 6 horas previas, se dispone en el HUVR de su antídoto específico, el idarucizumab (Praxbind®). En caso de considerar la posible utilidad de su administración: contactar con el laboratorio de coagulación (313270, 313255) o con la guardia de Hematología (756533). Se administran 2 viales consecutivos de 2,5 gramos por vía IV directa lenta. Las indicaciones adecuadas se recogen en la Tabla-2.

- En los casos graves puede estar justificado el uso de fármacos hemostáticos generadores de trombina. Estos fármacos no son “antídotos” del ACOD ni “revierten” su efecto, sino que generan trombina en los focos hemorrágicos ayudando a cohibir la hemorragia. Por esta razón tienen un cierto riesgo trombótico que debe ser asumido (solicitar consentimiento informado al paciente o sus familiares) y no deben ser utilizados con finalidad “profiláctica” (evitar un sangrado quirúrgico ante una cirugía urgente no demorable por ejemplo). Disponible:
 - Complejo protrombínico convencional (contiene factores II, VII, IX y X). Nombre comercial: Prothromplex®. Dosis 25-50 UI/kg, pudiendo repetirse una segunda dosis a las 2 horas. Es útil sobre todo en pacientes con sangrado y tratamiento con fármacos anti-Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), porque su antídoto específico (andexanet) aún está en fase de desarrollo clínico y no está comercializado..



- Complejo protrombínico activado. Nombre comercial: FEIBA®. Parece especialmente útil en pacientes con sangrado y tratamiento con fármacos anti-IIa (dabigatrán). Dosis 50 UI/kg, pudiendo repetirse una segunda dosis a las 2 horas. No sobrepasar los 200 UI/kg/día. Sólo utilizar si no estuviera disponible el antídoto específico del dabigatrán (idarucizumab).
 - Factor VII activado recombinante. Nombre comercial: Novoseven®. Se ha utilizado con ambas familias de ACOs, sobre todo en países anglosajones. En España su uso podría causar problemas médico-legales, ya que se recoge en su ficha técnica que “se contraindica su uso fuera de las indicaciones aprobadas”. Dosis: 90-120 µg/kg, pudiendo repetirse su administración a las 2-3 horas hasta el control de la hemorragia. Su uso, siempre “off-label”, se reserva como último recurso cuando el paciente continúa sangrando a pesar de aplicar todas las medidas previas de manera adecuada.
- Una vez controlada la hemorragia, no olvidar que se trata de pacientes con alto riesgo tromboembólico, por lo que se debe valorar la administración transitoria de otros fármacos preventivos como HBPM.
- Tras el cese de la hemorragia se debe plantear el momento oportuno de reintroducir los AODs (podría realizarse a partir de las 24 horas tras la misma) y el beneficio/riesgo de hacerlo (valorar la posibilidad de su suspensión definitiva y/o la sustitución por otro fármaco).

Clinical situation	Definite need for a reversal agent	Reversal agent possibly helpful (patient-dependent)	Reversal agent generally not needed
Life-threatening bleeding (e.g., intracranial haemorrhage, symptomatic or expanding extradural haemorrhage, or uncontrollable haemorrhage)	X		
Bleeding in a closed space or critical organ (e.g., intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, pulmonary, retroperitoneal, or intramuscular with compartment syndrome)	X		
Persistent major bleeding despite local haemostatic measures, or risk of recurrent bleeding because of delayed DOAC clearance or DOAC overdose	X		
Need for urgent intervention that is associated with a high risk of bleeding and that cannot be delayed to allow for drug clearance	X		
Emergency surgery or intervention in patients at high risk for procedural bleeding: neurosurgery (intracranial, extradural, or spinal), lumbar puncture, cardiac, or vascular surgery (aortic dissection/aneurysm repair), hepatic, or other major organ surgery	X		
Need for urgent surgery or intervention in patients with acute renal failure		X	
Elective surgery			X
Gastrointestinal bleeds that respond to supportive measures			X
High drug levels or excessive anticoagulation without associated bleeding			X
Need for surgery or intervention that can be delayed long enough to permit drug clearance			X

DOACs, non-Vitamin K oral anticoagulants. Adapted from Levy et al. 2015 (31).

Tabla 2: Indicaciones adecuadas para el uso del antídoto de dabigatrán (idarucizumab).

8.-MANEJO EN SITUACIONES ESPECIALES.

En caso de sobredosis, sospecha de acumulación del fármaco por insuficiencia renal o una prueba de coagulación que indican un riesgo de sangrado:



- Distinguir entre estas situaciones con y **sin** complicaciones hemorrágicas.
- Conocimiento de la **hora** de la toma del fármaco y en casos de sobredosis, la cuantía.

Dado la corta vida media y el techo de absorción se valorará la administración de carbón activado según la hora de la toma de la última dosis y en la mayoría de las ocasiones la actitud de “esperar y ver”.


En caso de sangrado se actuará según las indicaciones previas desarrolladas.

9.-CONSERVACION Y ADMINISTRACION DE IDARUCIZUMAB (PRAXBIND®)

La dosis recomendada de IDARUCIZUMAB es 5 g. administrados por vía intravenosa


Composición

- Cada vial de 50 mL contiene 2.5 g de idarucizumab*
- Los viales contienen solución preparada para perfusión
- No es necesario reconstituir → fácil de usar



La dosis recomendada de idarucizumab es 5 g IV


- Dos viales 50 mL (2x2.5 g) constituyen una dosis completa



Formas de administración recomendadas de idarucizumab*

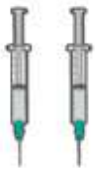
Perfusión intravenosa

La dosis completa 5 g debería ser administrada como 2 infusiones consecutivas intravenosas durante 5-10 minutos cada una



Inyección intravenosa

Dar la dosis completa de 5g en dos inyecciones en bolo separadas



*La solución es incolora o ligeramente amarilla; †Tenga en cuenta que el intervalo de dosificación es de 15 minutos como se requiere en el RE-VERSE AD™ (lo que permite extraer una muestra de sangre tras la administración del primer vial), lo cual no aplica en práctica clínica donde el segundo vial es administrado directamente tras el primero.

Conservar el fármaco siempre en la nevera (entre 2-8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de **IDARUCIZUMAB** durante 1 hora a temperatura ambiente.